

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marcel, Oswald JAÏS

Né le 19 Août 1908, à Alger

LA MOELLE OSSEUSE

DANS L'AGRANULOCYTOSE

ET LES

SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

Président : F. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marcel, Oswald JAÏS

Né le 19 Août 1908, à Alger

LA MOELLE OSSEUSE

DANS L'AGRANULOCYTOSE

ET LES

SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

Président : F. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

— AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLERY - RADOT.....		VELTER	
SÉZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER.....	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

FÉLIX JAIS

Interne des hôpitaux d'Alger
Médaille d'Or des Épidémies

*Mort du typhus exanthématique
contracté dans l'exercice de ses fonctions.*

A MON PÈRE

LE DOCTEUR EUGÈNE JAIS

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Dont la vie demeure pour moi un
exemple de haute conscience professionnelle et de modestie.*

A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Professeur de Clinique de la Tuberculose

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Laënnec

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*En témoignage de ma reconnais-
sance pour l'enseignement si fécond
qu'il nous a donné.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLÉ

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JACOB

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PERON

Médecin des Hôpitaux

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LAYANI

Médecin des Hôpitaux

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUVAL

Membre de l'Académie de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital de Vaugirard

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉRI

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE DOCTEUR BENSAUDE

Médecin honoraire de l'Hôpital Saint-Antoine

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ D'ALGER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

E. BENHAMOU

A MESSIEURS LES DOCTEURS

BASCH, DECOURT, GARCIN,
GILBERT-DREYFUS, LAMY, DE SÈZE

Médecins des Hôpitaux

A MESSIEURS LES DOCTEURS

BRAUN, BERNAL, DELAFONTAINE—
DELARUE, HENRI GOZLAND, LENORMAND
ROBERT LÉVY, PAPAÏANOU, PATEL
POIX, MARCEL ROUX

A MES AMIS

JEAN CHAREIRE, PAUL CHICHE
LUCIEN GOZLAND, HENRI TEMERSON,
MARCEL ULLMANN, LOUIS VILDÉ, RAOUL DANAN

Internes des Hôpitaux

INTRODUCTION

Le problème des agranulocytoses est un chapitre des plus attachants mais aussi des plus obscurs de la pathologie sanguine. Leurs conditions d'apparition, leurs rapports avec les leucoses aiguës, la signification profonde d'un tel processus donnent lieu à toutes les interprétations, à toutes les hypothèses. Mais dans le fracas des observations publiées, beaucoup l'ont été sans contrôle anatomique et histologique. Il était trop simple d'admettre qu'à la « granulopénie » périphérique devait toujours correspondre une disparition des éléments granuleux au niveau de la moelle osseuse ; la réalité était plus complexe. Certains auteurs avaient déjà insisté sur le contraste possible entre l'état du sang périphérique et celui de la moelle osseuse. Les granulopénies apparentes peuvent en effet accompagner une moelle hyperplasique ou leucosique.

La ponction sternale d'ARINKIN a réalisé en ce sens un progrès considérable. Elle met à la disposition du praticien un moyen commode et facile pour se rendre compte, sur le vivant, de l'état de la réaction médullaire, partant de la nature réelle de l'affection. Elle permet de dissocier les agranulocytoses, d'en dis-

traire les leucoses à forme aleucémiques, certaines mononucléoses infectieuses, voire des anémies aplastiques. Ainsi arrive-t-on à la notion que les agranulocytoses cryptogénétiques sont beaucoup moins fréquentes que les observations publiées pourraient le laisser croire, et que nombre de faits rapportés concernaient des leucoses aleucémiques.

La ponction sternale montre également que cette grande loi de la physiologie : l'effet à compenser crée le fait compensateur, peut également s'appliquer aux réactions de la moelle osseuse et que bien souvent au cours des agranulocytoses, on rencontre un double processus de balancement : l'un de destruction cellulaire, l'autre de prolifération compensatrice.

Nous avons donc voulu faire de cette étude de la moelle osseuse au cours de cette affection, l'objet de notre thèse inaugurale.

Cette étude est basée essentiellement sur les données de la ponction sternale ; les frottis et les coupes histologiques de la moelle osseuse en effet, ne permettent pas souvent la conservation d'éléments cellulaires essentiellement fragiles, rendent toujours leur étude plus difficile et les coupes nécessitent en outre une technique compliquée (décalcification, etc.) qu'il n'est pas toujours commode de mener à bien.

Les observations personnelles que nous rapportons ne concernent pas de cas typiques de maladie de SCHULTZ. Celle-ci apparaît en France comme exceptionnelle. Dans une observation que le Pr AUBERTIN et le Dr LÉVY nous ont autorisé à publier, il s'agit

d'un cas d'agranulocytose pure post-arsenicale. Nos observations personnelles se rapprochent plutôt du syndrome d'aleucie hémorragique de FRANCK et ont une étiologie précise (or ou benzol).

Les résultats obtenus, confirmant les données des auteurs étrangers, montrent que 2 grands types de réactions de la moelle osseuse pouvaient être individualisés au cours des agranulocytoses.

Tantôt la moelle sternale présentait un état d'aplasie correspondant à la description qu'en a donné SCHULTZ ; tantôt au contraire, il y avait un contraste marquant entre la leucopénie avec neutropénie du sang périphérique et la richesse de la moelle en éléments blancs, myélocytaires dans un de nos cas, et myéloblastiques dans un autre. Cet aspect inattendu de moelle myéloblastique au cours de la maladie de SCHULTZ est désigné par certains auteurs sous le nom de « formes plastiques » de l'agranulocytose (COHEN). On le retrouve dans un certain nombre d'observations étrangères. Il pose essentiellement un problème de diagnostic, partant de pronostic. Doit-on ranger une moelle ainsi hyperplasiée dans le groupe des agranulocytoses ou dans celui des leucoses aiguës à forme aleucémiques ?

Ce problème se posait déjà, quand apparaissaient, au cours d'une agranulocytose, des éléments jeunes dans le sang périphérique (obs. de CLERC, DESCHAMPS, STIEFFEL). On le retrouve à propos de la moelle osseuse.

Nous verrons que le myélogramme ne permet pas

toujours de conclure ; s'il évite bien des causes d'erreur, il a également des limites. Un même aspect de moelle osseuse tel qu'on peut l'obtenir après ponction sternale peut être à un premier examen, tantôt une réaction « leucémoïde » de compensation, donc transitoire et susceptible de guérison, tantôt une leucose aiguë de pronostic constamment fatal. L'illustration de cette dernière remarque nous a été fournie par une de nos observations. Nous avons montré la lame de ponction sternale à un certain nombre d'hématologistes ; certains en ont fait une leucose aiguë, d'autres une « agranulocytose plastique ». Cependant, il ne s'agit pas de la même affection ; l'agranulocytose plastique, même dans des formes myéloblastiques, diffère de la leucose aiguë parce qu'on n'y rencontre pas les infiltrats de cellules-souches disséminées dans tous les viscères et également dans les espaces conjonctifs, infiltrats qui caractérisent les leucoses aiguës. Cependant, un certain nombre d'observations (SCHAEFFER, ROCH et MOZER, CLERC et ses élèves, NAEGELI, MIKULOWSKI, SEGERDHAL, ELSA) rapportent des cas d'agranulocytoses suivis de leucémies aiguës authentiques. Comment interpréter de pareils faits ?

Il n'est pas impossible qu'à une atteinte profonde de la moelle au cours d'une agranulocytose puisse succéder une réaction de compensation, de régénération qui, brusquement, par suite d'une prédisposition individuelle certaine, peut dévier de sa destination

primitive et par métaplasie cellulaire donner lieu à une leucose aiguë.

Ne faut-il pas voir là une conséquence de ce double processus de balancement déjà signalé au niveau de la moelle, un processus de destruction et un processus de prolifération : le fait que les mêmes corps chimiques comme le benzol, l'or, ou physiques comme les rayons X peuvent déterminer tantôt une aplasie médullaire du type de l'aleucie hémorragique, tantôt une leucémie aiguë, plaide en ce sens (Prosper E. WEIL) ; suivant que le processus de mort cellulaire ou au contraire de végétation est prédominant, on a une aleucie ou une leucémie. Il est donc fort possible que ce processus soit successivement prédominant : que l'agranulocytose puisse se réparer puis que la phase proliférative dépasse son but et engendre la leucémie.

Dans l'étude que nous avons ainsi ébauchée, nous avons été aidé par notre Maître M. TZANCK, il nous a guidé de ses conseils et a mis à notre disposition toutes les richesses de ses dossiers. Qu'il veuille trouver ici l'hommage de notre reconnaissance.

Nos remerciements vont également à M. P. E. WEIL qui nous a fait bénéficier de sa haute compétence en matière d'hématologie ; à M. le Pr AUBERTIN et au Dr LÉVY ; à M. le Pr Agrégé Henri BÉNARD pour ses longues conversations si profitables, à M. le Pr Agrégé CHEVALLIER ; au Dr LAMY qui a bien voulu nous permettre d'étudier ses coupes.

Nous tenons à remercier particulièrement notre

Maître le P^r BEZANÇON ; son enseignement si vaste, sa haute culture scientifique ont toujours fait l'objet de notre admiration.

Notre souvenir ému va à notre Maître de l'Hôtel-Dieu, M. le D^r HALBRON ; nous lui saurons toujours gré de l'affection presque paternelle qu'il nous a témoignée ; nous n'oublierons pas sa grande bienveillance, son scepticisme souriant, son flair clinique.

Nous avons été aidé dans notre étude de la ponction sternale par notre collègue et ami le D^r MALLARMÉ ; il nous a fait profiter de son expérience plus ancienne et plus vaste du myélogramme ; nous lui en saurons toujours gré.

Nous remercions tous nos Maîtres dans les Hôpitaux, M. le D^r BENSAUDE, ARMAND-DELILLE, WEILL-HALLÉ, JACOB, PERON, LAYANI, LENORMANT. Ce sont eux qui nous ont appris ce que nous savons de médecine. Que tous ils reçoivent ici l'hommage de notre profonde reconnaissance.

HISTORIQUE

Refaire l'histoire de l'agranulocytose peut paraître une gageure, tant sont nombreuses les publications parues sur cette question. Aussi nous contenterons-nous de marquer les étapes qui ont jalonné l'histoire de cette affection en insistant surtout sur les conceptions différentes qu'on a pu se faire de la nature de la maladie, par l'étude plus attentive des lésions rencontrées dans la moelle osseuse.

En 1922, W. SCHULTZ rapporte 5 cas d'une affection qu'il croit nouvelle, de cause inconnue ayant pour substratum anatomique : la disparition au niveau de la moelle osseuse de tous les éléments granuleux avec intégrité de l'érythropoïèse et de la thrombopoïèse.

En 1925, FRANCK range sous le nom d'aleucie hémorragique des cas voisins de ceux de SCHULTZ mais qui s'en distinguent par ce fait que l'aplasie médullaire est totale et touche les trois lignées sanguines.

Ce syndrome est désigné par l'auteur sous le nom de « panmyélophthisie ».

En 1928, AUBERTIN et LÉVY rangent à côté de la maladie de SCHULTZ des faits se rapprochant de l'aleucie hémorragique de FRANCK et qu'ils désignent sous le nom de syndromes agranulocytaires.

Mais en même temps que le cadre de l'agranulocytose s'étend, la physiopathologie de cette maladie apparaît plus complexe.

DAVID, en 1925, rapporte une observation d'agranulocytose mortelle : l'examen histologique montra une moelle sensiblement normale.

En 1931, FITZ HUGHES et KRUMBHAR rapportent un autre cas, s'accompagnant d'hyperplasie remarquable de la moelle ; deux ans plus tard, FITZ-HUGHES et COMROE écrivent que sur 9 cas d'agranulocytoses dont ils ont fait l'examen histologique complet, ils ont trouvé dans plus de la moitié des cas une moelle hyperplasique d'aspect parfois leucémoïde contrastant avec l'extrême leucopénie et neutropénie périphérique.

COHEN, la même année, consacre toute une étude à ces formes particulières de l'affection qui nous occupe et par analogie avec l'anémie pernicieuse leur donne le nom de formes plastiques de l'agranulocytose, s'opposant aux formes aplastiques conformes à la description initiale de SCHULTZ.

La pratique de la ponction sternale a permis de faire un pas de plus dans l'étude de cette maladie.

En 1935, MM. DEBRÉ, LAMY et SÉE, puis plus récemment MALLARMÉ établissent qu'une « granulocytopenie » apparente peut correspondre à deux maladies différentes : 1^o à une aplasie médullaire ou une myélotoxiose ; ce sont les vraies agranulocytoses ; 2^o à une leucose ou comme on l'appelle encore à une leucoblastose aleucémique. Ce sont, si l'on veut, les

«pseudo-agranulocytoses» ou mieux les pseudo-aplasies médullaires.

En 1936, dans les *Folia haematologica*, M. ROHR publie une étude magistrale sur l'état du sang et de la moelle osseuse dans la maladie de SCHULTZ. Il montre la fréquence des réactions leucémoïdes tant dans le sang que dans la moelle au cours de l'évolution de cette maladie. Et si cette donnée est plus conforme à la réalité, elle rend encore plus difficile l'intelligence des faits.

La classification en myélotoxicoses et en leucoses établie par M. DEBRÉ et LAMY reste vraie, mais elle doit être complétée ; il faut en effet faire une place aux agranulocytoses avec hyperplasie médullaire, aux agranulocytoses plastiques ; elles simulent parfois les leucoses, mais n'en sont pas. Savoir les reconnaître n'est pas toujours facile, encore faut-il ne pas les ingorer.

Tel est actuellement l'état de la question. Beaucoup de points restent obscurs, peut-être la pratique de plus en plus répandue de la ponction sternale fera-t-elle découvrir des faits de physio-pathologie mal connus et contribuera ainsi à éclairer ces problèmes.

PLAN

Le plan de ce travail comportera :

1^o Une étude résumée des conditions d'apparition et de l'aspect clinique de la maladie de SCHULTZ et des syndromes agranulocytaires.

2^o L'étude des aspects divers présentés par la moelle osseuse dans ces affections.

3^o Le diagnostic et le pronostic de la maladie basés surtout sur le myélogramme.

4^o Sa pathogénie.

5^o Sa place dans le cadre nosologique.

CONDITIONS D'APPARITION ET ÉTUDE CLINIQUE DE L'AGRANULOCYTOSE ET DES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

CONDITIONS D'APPARITION

1^o FRÉQUENCE

Les cas d'agranulocytose pure de cause inconnue répondant à la description de WIENER-SCHULTZ paraissent assez peu fréquents. Au contraire, depuis quelques années un très grand nombre d'agranulocytoses aussi bien toxiques qu'infectieuses ont été rapportées, mais l'agranulocytose est associée à une anémie ou à du purpura.

2^o INFLUENCE DU SEXE

Dans sa première description, W. SCHULTZ considérait que l'agranulocytose atteignait exclusivement les sujets de sexe féminin, mais très rapidement de nombreux cas d'agranulocytose furent rapportés chez l'homme. Sur les 5 cas cliniques que nous rapportons,

4 de nos malades appartenait cependant au sexe féminin.

3° INFLUENCE DE L'ÂGE

L'affection touche plus particulièrement les adultes. On a pu cependant signaler des agranulocytoses chez l'enfant, mais il semble que plus particulièrement chez lui les observations étiquetées étaient en réalité des leucoses aleucémiques assez fréquentes dans cette période de la vie (MILHIT et LAMY).

4° ANTÉCÉDENTS

On a beaucoup insisté sur l'absence d'antécédents particuliers chez ces malades. Cependant les auteurs américains (DAMESHECK et INGAL) sont revenus sur ce point. Sur 9 cas qu'ils rapportent, 8 de leurs malades avaient des antécédents, très chargés.

Le plus souvent, les malades ont présenté des angines à répétition (PELNAR, SCHILLING, PAROULEK, JEDLICKA, CHALIER et MARTIN), une maladie rhumatismale, un rhumatisme chronique. Ces affections agiraient en fragilisant en quelque sorte la moelle osseuse déterminant ainsi une débilité acquise des organes hématopoïétiques, un « sol hématique » (P. E. WEIL) qui ne leur permettent pas de réagir comme des sujets normaux à des infections sévères ou à des toxiques.

ÉTUDE CLINIQUE

Nous rappellerons très brièvement la description de l'agranulocytose pure tel que le tableau en a été brossé par W. SCHULTZ.

I. DÉBUT :

Dans une statistique de HUEBER portant sur 79 cas, le début de l'affection a été précédé dans 18 observations par une période d'asthénie accentuée avec inaptitude à l'effort.

Cette phase dure environ 2 à 3 semaines, mais elle peut se prolonger pendant de longs mois (7 mois dans un cas de HUEBER). Dans d'autres cas, le début est brutal survenant chez un sujet en bonne santé apparente.

L'affection est annoncée comme une maladie infectieuse sévère, par des frissons avec céphalée et ascension de la température à 40°.

Très rapidement, l'angine apparaît.

II. ÉTAT.

1^o. — LE PROCESSUS ULCÉRO-NÉCROTIQUE

Il atteint dans la très grande majorité des cas la muqueuse bucco-pharyngée et c'est une angine ulcéro-

nécrotique qui constitue un des symptômes cardinaux de l'affection.

Elle débute par un érythème ; mais le plus souvent quand on est appelé à voir ces malades, la phase de nécrose est déjà installée.

Au niveau d'une amygdale, le plus souvent, quelquefois dans le fond du pharynx ou sur un des piliers du voile existe une zone de nécrose blanchâtre, d'aspect diphtéroïde. Ce sphacèle cache une ulcération de quelques millimètres à plus d'un centimètre de diamètre. Elle est ovale, à bords sanieux.

Le processus ulcéro-nécrotique s'étend de jour en jour et gagne ainsi toute la muqueuse pharyngée et buccale rappelant par son aspect celui de la diphtérie maligne.

L'haleine est fétide, la salivation abondante ; il existe de la dysphagie, du trismus.

SCHULTZ signalait l'absence d'adénopathies malgré l'angine ; en réalité, l'adénopathie sous-maxillaire par infection secondaire manque rarement mais elle reste discrète.

Les phénomènes hémorragiques sont absents contrairement à ce que l'on observe dans la leucémie aiguë.

Ces lésions nécrotiques peuvent gagner les autres muqueuses, le larynx, la vulve (12 cas), le col utérin (2 cas), l'anus (5 cas). Des éléments nécrotiques ont été signalés sur les téguments au niveau des zones de frottement ou dans les régions traumatisées et donnent lieu à une phlyctène avec ulcération sous-ja-

cente, parfois à de véritables placards erysipélatoïdes (BENHAMOU). Fait important, jamais ces éléments ne suppurent et leur contenu n'est formé que de mononucléaires.

Cette nécrose pharyngée peut manquer cependant (4 observations de REYE); dans une de nos observations elle était absente, mais il ne s'agissait pas d'A. pure.

2^o LES SYMPTOMES GÉNÉRAUX

L'état général est d'emblée très touché, le malade est prostré, comme terrassé, la température est à 40°, le pouls est rapide, la tension artérielle basse.

Le foie est légèrement augmenté de volume, la rate est normale, son aire de percussion est parfois élargie mais elle n'est pas palpable.

Pour Schultz, il n'y a pas d'adénopathie axillaire ou inguinale mais nous l'avons déjà dit l'adénopathie sous-maxillaire par infection secondaire paraît assez fréquente.

Les urines rares contiennent très souvent des sels et des pigments biliaires, quelquefois de l'albumine.

3^o L'ICTÈRE

C'est pour SCHULTZ un des 3 symptômes cardinaux de l'infection; en réalité il est inconstant (33 cas sur 79; HUEBER), il est le plus souvent discret. Le malade de notre observation 10 avait une teinte

mate, un peu ivoirine, intermédiaire entre la paleur de l'anémique et l'ictère. Quand il existe, l'ictère est un ictère franc cholurique.

4^o LE SYNDROME SANGUIN

Il est absolument caractéristique.

A) Série blanche

Les modifications les plus importantes sont : 1) — la leucopénie ; 2) — la disparition presque totale de tous les éléments granuleux du sang ; 3) — l'aggravation progressive de ces 2 signes jusqu'à la mort.

1^o *La leucopénie* : elle oscille entre 3.000 et quelques centaines d'éléments par millimètre cube, les taux les plus fréquemment rencontrés sont de l'ordre de 1.200, 800 globules blancs (BALTZER), 700 (FRIEDMANN). Cette leucopénie est progressive (200 éléments blancs dans notre observation l'avant-veille de la mort).

2^o *Pourcentage* : il est toujours très difficile à établir et nécessite l'examen minutieux de nombreuses lames ;

Un fait domine tous les autres : le taux des polynucléaires neutrophiles est très abaissé (2 % BALTZER FRIEDMANN).

Les éosinophiles et les basophiles sont toujours absents ; cependant dans une de nos observations

(observation 1) il y avait 2 éosinophiles et 2 basophiles pour 8 neutrophiles.

Dans quelques observations, les éléments granuleux ont complètement disparu (observation de BANTZ, BLUMENTHAL, BASCH, ZIKOWSKI, ZADEK, TURK, SCHULTZ, JAFFE).

Cette disparition des éléments granuleux se fait de façon très rapide en 4 ou 5 jours. Les quelques polynucléaires rencontrés sont souvent normaux ; dans notre observation 10, ils paraissaient au contraire très altérés, mais cette altération est surtout évidente au niveau de la moelle ; nous y reviendrons plus loin.

Fait capital, dans les formes types, il n'y a aucun signe de régénération des granulocytes ; on ne trouve aucune cellule jeune ; il n'existe aucune figure de mitoses.

Cette neutropénie n'est pas une neutropénie de répartition ; l'épreuve à l'adrénaline (BENHAMOU) augmente le chiffre absolu des globules blancs, ne libère que de grands mononucléaires à grains azurophiles mais pas de polynucléaires.

3^o *Les mononucléaires* : sont de nombre normal ; malgré la leucopénie, leur nombre absolu par millimètre cube est conservé dans les cas typiques.

LOVET et en France BENHAMOU ont insisté sur la difficulté qu'on rencontrait à classer ces divers mononucléaires ; les formes atypiques sont en effet particulièrement fréquentes. La monotomie n'est qu'apparente ; à côté des lymphocytes et des monocytes typiques, on trouve des cellules à proto-

plasme fortement basophile, à noyau d'aspect clair et de structure filamenteuse, qui font penser à des lymphoblastes ou à des myéloblastes, mais fait important, il n'y a pas de *nucléoles*. On trouve également de curieuses cellules à noyau bicornu que nous retrouvons également dans notre observation 10.

Pour BENHAMOU ces cellules sont des cellules normales touchées par les phénomènes de lyse, d'où la proportion relativement grande des plaques réticulées et des noyaux aberrants.

Actuellement, la pratique plus répandue du myélogramme, en montrant la fréquence de plus en plus grande des leucoses à forme aleucémique permet de se demander si les cellules signalées ne correspondaient pas à des leucoblastes atypiques comme on peut en voir au cours de ces leucoses.

Nous avons rencontré les mêmes difficultés de classement à propos du cas rapporté dans notre observation 16. Cette malade se présentait avec un tableau d'A. typique : angine ulcéro-nécrotique, leucopénie à 1.000 éléments avec 8 % de polynucléaires et une anémie à 2.500.000. Là aussi les éléments ne présentaient aucun nucléole visible ; ils paraissaient être, cependant de par l'aspect du noyau, particulièrement jeunes ; le myélogramme a permis néanmoins de porter le diagnostic de leucose ; de fait, au bout d'une quinzaine de jours le doute n'était plus possible et le diagnostic pouvait alors être porté sur l'aspect de la lame de sang.

D'autre part, la plupart des auteurs insistent sur

ce fait que le nombre absolu des mononucléaires est normal ; en réalité ceci n'est vrai qu'au début de l'affection. On s'aperçoit en effet qu'on rencontre fréquemment des taux de quelques centaines de globules blancs alors que le chiffre absolu des mononucléaires par millimètre cube est d'environ 2.000 à 2.500.

L'infection perd ainsi son caractère électif initial et évolue graduellement vers l'aleucie tout court (200 éléments dans notre obs. 2).

B) Série rouge

L'érythropoïèse pour SCHULTZ n'est pas touchée ; de fait dans les cas types il n'y a pas d'anémie ou celle-ci reste très légère (3 millions 500.000 à 4.000.000) ; il n'y a pas d'hématies nucléées ; la valeur globulaire est normale.

2^o Nombre des Hématoblastes.

Il est normal ; le signe du lacet est négatif.

3^o Temps de saignement, temps de coagulation.

Ils ne sont nullement modifiés.

4^o Réactions fermentaires.

Les leucocytes rencontrés ne contiennent ni oxydases, ni protéases ; les réactions des oxydases et des protéases sont négatives, mais la valeur réelle de ces réactions est contestée.

ÉVOLUTION

La maladie évolue inexorablement vers la mort ; l'état toxi-infectieux va en s'aggravant, le chiffre des leucocytes continue à diminuer et la mort survient par syncope ou par broncho-pneumonie de déglutition, le malade restant lucide jusqu'au dernier moment et gardant souvent un état d'euphorie signalé par plusieurs auteurs.

Cependant de nombreuses observations ont montré que le pronostic de l'affection n'est pas toujours aussi sombre ; dans un certain nombre de cas le malade guérit, dans ces formes curables, la formule sanguine s'enrichit de nombreux éléments immatures, la proportion des polynucléaires neutrophiles va en augmentant, en même temps que le chiffre des leucocytes s'élève et que dans le sang apparaissent de nombreux éosinophiles (jusqu'à 10 % dans une de nos observations). Pendant cette phase d'amélioration il est fréquent de voir le nombre des leucocytes s'élever au-dessus de la normale, atteindre parfois 30 à 50.000 globules blancs, donnant lieu à de véritables réactions leucémoïdes ; nous les reverrons plus loin.

FORMES CLINIQUES

On a signalé au cours de l'agranulocytose.

1^o des troubles nerveux avec délire et même subcoma, des signes de réaction méningée (ZADEK).

2^o des *réactions péritonéales* avec vomissements, diarrhée, contracture abdominale (HUEBER), ces derniers signes étant peut-être en rapport avec des ulcérations digestives.

LES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

Beaucoup plus intéressantes sont les formes où l'agranulocytose est associée tantôt à une anémie, tantôt à un purpura hémorragique avec thrombopénie, parfois à l'anémie et au purpura en même temps, réalisant des syndromes se rapprochant de l'aleucie hémorragique de FRANK. Tous ces cas où une étiologie précise infectieuse ou surtout toxique peut être mise en évidence, constituent des syndromes cliniques beaucoup plus complexes que l'A. pure de W. SCHULTZ. Les auteurs français (AUBERTIN et LÉVY) et un grand nombre d'auteurs étrangers ne séparent pas ces syndromes de l'A. pure et en font des formes associées.

1^o A. avec anémie

L'anémie peut prendre un caractère particulièrement sévère dans un certain nombre de cas. On trouve fréquemment des chiffres de 1.000.000 globules rouges (Jacquelin, Célice, LANGLOIS), 700.000 (BICKEL et HIRSCH).

Le plus souvent il s'agit d'anémie aplastique avec absence d'hématies nucléées. Dans quelques cas plus

rares, l'anémie est pseudo-aplastique (obs. 10) ; la moelle a conservé une érythropoïèse active.

2° Les A. avec thrombopénie

Il est rare que ces formes ne s'accompagnent pas d'un certain degré d'anémie. On peut citer cependant l'obs. de FLANDIN, de DAVID (25.000 plaquettes), de BOCCAGE et FILLIOL (10.000 plaquettes).

Avec la thrombopénie apparaît un allongement du temps de saignement, la coagulation plasmatique ou irrétractivité du caillot. Le signe du lacet devient positif.

3° Les A. avec anémie et purpura

Ces formes se rapprochent de celles décrites sous le nom d'aleucie hémorragique de FRANK ou encore de « panmyélophthisie ».

Elles sont particulièrement fréquentes ; sur 4 observations personnelles que nous rapportons, 3 peuvent être rangées sous cette rubrique ; la plupart des A. toxiques entrent dans ce groupe. Mais fait intéressant, l'A. sanguine et l'anémie aplastique ne traduisent pas toujours une panmyélophthisie ; elles peuvent coexister au contraire avec une réaction plastique de la moelle osseuse, nous le verrons plus loin.

Une réserve mérite cependant d'être faite. On a trop tendance à faire entrer dans le cas de l'A. des faits qui *cliniquement* en diffèrent complètement. L'aleucie n'est autre que l'« anhématopoïèse » d'HAYEM ; or cette anhématopoïèse met fin généralement à une anémie aplastique à évolution chronique ; elle diffère donc de l'Agranulocytose avec son allure aiguë et sa fièvre élevée ; comme le dit CHEVALLIER, on ne peut confondre l'Agranulocytose avec tous les syndromes neutropéniques. Ces réserves tendent à diminuer le champ de l'Agranulocytose, mais elles nous paraissent plus conformes à la réalité.

LES FORMES FRUSTES DE L'A.

Désignées sous le nom d'hypogranulocytoses (ACHARD et BARIETY), elles s'éloignent souvent de la maladie de SCHULTZ 1^o par leur étiologie ; elles sont dans la règle de cause toxique ; 2^o par l'association fréquente avec une anémie légère ou des signes de purpura, 3^o par la proportion des polynucléaires qui dépassent souvent 10 % ; 4^o par leur pronostic qui est généralement favorable.

Elles sont parfois latentes ; ainsi MERKLEN et GOUNELLE, examinant successivement les employés d'une usine de caoutchouc où le benzol est utilisé comme dissolvant, ont pu constater une hypogranu-

locytose chez des sujets à peine fatigués ou présentant de l'anémie et de petits accidents hémorragiques.

FORMES DE L'ENFANT

D'abord, considérée comme une maladie de l'adulte, l'A. a été signalée depuis à plusieurs reprises chez l'enfant, mais dans ces toutes dernières années depuis la pratique de la ponction sternale on tend à nouveau à considérer les A. de l'enfance comme des pseudo-aplasies médullaires ; ce seraient en réalité des leucoses aleucémiques révélées par le myélogramme. Il est cependant des cas d'A. authentiques (cas de DARRE cité par M^{me} LUNEAU-TOUZE, cas de DUFOUR etc...).

Mais en réalité, il nous semble — et M. MILHIT et LAMY ont insisté sur ce point — que le diagnostic d'A. cryptogénétique chez l'enfant ne peut être affirmé que par la ponction sternale. M. LAMY a eu l'obligeance de nous montrer les myélogrammes de 2 enfants dont la formule sanguine était celle d'une A. typique avec leucopénie. Le myélogramme montrait une nappe épaisse de cellules souches assez uniformes, et sans discussion, on devait porter le diagnostic de leucose.

LES AGRANULOCYTOSES

AVEC CARACTÈRES HÉMATOLOGIQUES ATYPIQUES

L'agranulocytose pure type Schultz, nous l'avons déjà dit, ne s'accompagne ni d'anémie ni de throm-

bopénie ; d'autre part, aucun élément jeune n'apparaît dans le sang circulant, et cela jusqu'à la mort. Sous le nom d'agranulocytose à signes hématologiques atypiques nous réunissons tous les cas décrits, tant dans l'agranulocytose pure que dans les syndromes agranulocytaires où la leucopénie fait brusquement place à une leucocytose et où la formule sanguine s'accompagne de signes de réaction myéloïde portant sur la série blanche.

De telles anomalies de la formule soulèvent des problèmes de diagnostic et de pronostic très difficiles, nécessitant dans la règle des examens complémentaires et en particulier un ou deux myélogrammes.

Nous donnerons successivement : 1^o une *étude analytique des faits* ; 2^o *l'interprétation qu'on peut en donner*.

1^o Étude analytique des faits

Ces signes de réaction myéloïde sont plus rares dans l'agranulocytose pure que dans les syndromes agranulocytaires d'origine toxique ; on peut néanmoins les y rencontrer (cas de FITZ HUGHES et KRUMBAAAR, SABRAZES, ROHR).

Ces anomalies peuvent se présenter sous 2 formes différentes : 1^o tantôt la leucopénie persiste et seule la formule sanguine est atypique ; 2^o tantôt il y a à la fois leucocytose et une formule sanguine atypique.

1^o *Agranulocytose avec leucopénie mais avec apparition de cellules jeunes dans le sang périphérique.*

Souvent au décours de cette affection peuvent apparaître des signes de rénovation sanguine ; tantôt le pourcentage de ces éléments jeunes est infime ; dans d'autres cas il peut être beaucoup plus élevé (15,80 % : SABRAZES ; 48 % DOMARUS ; 50 % PAROULEK ; etc...)

Les cellules jeunes rencontrées suivant les cas sont plus ou moins différenciées et peuvent aller du myéloblaste jusqu'aux métamyélocytes ; on peut parfois trouver toutes les formes de passage (myéloblastes, promyélocytes, myélocytes neutrophiles et éosinophiles ; métamyélocytes).

Parmi ces cellules jeunes, un certain nombre d'auteurs (SCHULTZ et JACOBOWITZ, JACQUELIN, CELICE, et LANGLOIS, AUBERTIN et LÉVY) ont signalé la présence de nombreux lymphoblastes (de 60 à 21 dans les observations de SCHULTZ et JACOBOWITZ ; 680 par mm³ dans le cas de CLERC, DESCHAMPS, STIEFFEL).

Etant donné la difficulté qu'il y a souvent à distinguer ces lymphoblastes des myéloblastes véritables (certains auteurs désignent ces 2 éléments par un seul terme : *leucoblaste* : MARCHAL), il est très possible que les faits rapportés aient la même signification que ceux déjà signalés avec myéloblastoses.

Nous avons déjà vu que certains auteurs insistaient d'ailleurs sur la difficulté qu'il y avait à identifier les formes mononucléées dans l'agranulocytose et à les rattacher soit à la série myéloïde, soit à la série lymphoïde, soit encore à la lignée monocyttaire.

Pour NÆGELI, la réaction au bleu d'indophénol (SCHULTZ) ou à la benzidine oxygénée (N. FIESSINGER et M^{lle} Roudowska) en montrant la présence d'oxydases dans les éléments de nature incertaine permettrait de trancher entre lymphoblastes et myéloblastes. Cependant cette réaction demeure encore contestée.

Monocytes et monoblastes

Un certain nombre d'observations rapportent une augmentation du nombre total des monocytes par mm³ dans une observation de GOUGEROT, BARTHÉLEMY et UHRY, le nombre total des monocytes atteignait 1.760 ; dans un cas d'AUBERTIN, BLANCSTEIN et LEHMANN : 4.160 ; dans un autre, de SIMON : 4.600.

Nous verrons plus loin à propos de la moelle osseuse les discussions auxquelles peuvent donner lieu les monocytes et les monoblastes.

Qu'il nous suffise de dire ici que certains auteurs comme MERKLEN, WOLFF, MARCHAL rangent la plupart des moyens mononucléaires parmi les monocytes ; d'autre part, du point de vue pratique, on doit savoir qu'une augmentation importante des monocytes et des cellules plus jeunes appelées monoblastes au cours de syndromes agranulocytaires doivent toujours orienter vers le diagnostic de leucose aiguë à forme leucopénique. Un tel aspect donc de « monocytose » sanguine nécessite toujours le contrôle

par la ponction sternale qui tranchera en définitive entre leucose aiguë et aplasie médullaire.

Ces formes d'agranulocytose où les signes de réaction myéloïde paraissent particulièrement nets et témoignent d'un effort de régénération médullaire, ont été désignés par COHEN sous le nom d'agranulocytose plastique par analogie avec l'anémie pernicieuse, alors que l'agranulocytose pure de SCHULTZ serait une forme aplastique.

L'apparition de ces cellules jeunes précède un certain nombre de fois la guérison ; on voit alors apparaître dans la formule des métamyélocytes, puis des polynucléaires adultes avec généralement une forte proportion d'éosinophiles ; en même temps le nombre des globules blancs s'élève rapidement pour redevenir bientôt normal ou même donner lieu à une phase d'hyperleucocytose.

Dans d'autres cas, au contraire, cette réaction myéloïde est avortée, insuffisante, et l'évolution se poursuit malgré cela vers la mort.

2^o *Agranulocytose avec leucocytose et apparition de cellules jeunes.*

Ces formes succèdent généralement aux formes avec leucopénie. Une observation de REYE, une autre d'ICSCHISTOVITCH ont trait cependant à des agranulocytoses où le nombre des globules blancs n'est jamais tombé au-dessous de 10.000 ou de 10.500 par mm³. Nous nous demandons si ces cas tout à fait exceptionnels n'étaient pas en réalité des leucoses à formes aleucémiques.

Dans la règle, ces leucocytoses peuvent atteindre des taux très élevés (plus de 100.000 globules blancs dans un cas de GLOOR ; 66.500 dans un cas de WILLI ; 35.800 dans un cas de SABRAZES). On verra dans le tableau suivant l'élévation du taux des leucocytes dans 6 cas de réactions leucémoïdes citées par ROHR et qui ont toutes évolué vers la guérison.

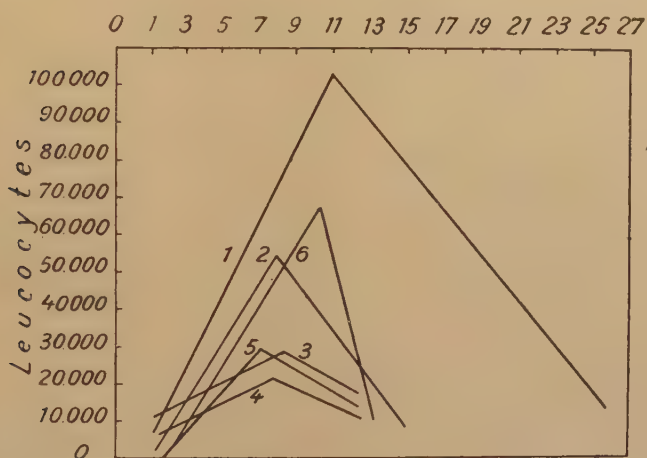


Fig. 1. — Réactions leucémoïdes dans 6 cas d'agranulocytoses en voie de guérison (d'après Rohr).

De fait la présence de ces formes jeunes souvent nucléolées, cette ascension brusque de la leucocytose évoquent au premier chef le diagnostic de leucémie, d'où le nom de réaction leucémoïde donné par ROHR et NÄGELI. On peut les appeler également agranulocytoses plastiques avec leucocytoses.

Ces réactions leucémoïdes sanguines signent la

guérison de l'affection ; quelques cas très rares ont été néanmoins suivis de mort ; pour ROHR, la mort est due alors à des complications infectieuses secondaires.

Telles sont les agranulocytoses à formule sanguine atypique. Ces formules, on le voit, rappellent par beaucoup de points celle des leucoses aiguës et c'est avec les leucoses aiguës qu'on risque de les confondre tant dans les formes leucopéniques que dans les formes avec leucocytose.

Ce sont surtout les leucoses aiguës à forme aleucémique qui poseront les diagnostics les plus difficiles. Les éléments jeunes en effet qu'on peut rencontrer dans le sang périphérique sont souvent atypiques et sont rangés parmi les moyens mononucléaires ou les monocytes.

Tardivement, comme dans une des observations que nous rapportons, ces formes jettent le masque, peuvent donner lieu à l'apparition d'une brusque leucocytose avec apparition de cellules souches alors indiscutables mais qui peuvent également simuler une réaction leucémoïde au cours d'une agranulocytose. Mais dans ces derniers cas le tableau clinique est différent ; l'état général est bien meilleur, dans une agranulocytose avec réaction leucémoïde tandis que dans une leucose aiguë les symptômes vont au contraire en s'aggravant progressivement.

Parfois cependant, on peut hésiter entre réaction leucémoïde et amélioration transitoire au cours d'une leucose ; c'est alors que l'étude approfondie de l'hé-

mogramme prend tout son intérêt pour différencier la réaction leucémoïde de la leucose aiguë.

Dans une agranulocytose qui se répare, les éléments jeunes ne sont aucunement pathologiques ; ils conservent une morphologie normale ; il n'y a pas cette atypie cellulaire que l'on rencontre dans les leucoses aiguës ; il existe toutes les formes intermédiaires entre le myéloblaste typique et le polynucléaire c'est-à-dire qu'on trouvera suivant le cas des métamyélocytes (SPENGLER) des, méta- et des myélocytes (cas de HIRSCH), des myélocytes et des myéloblastes (cas de DAVID).

Au contraire dans les leucoses aiguës les cellules souches ont perdu leur potentiel de différenciation ; elles ne donnent plus de formes intermédiaires, de telle sorte que sur une lame de sang, on trouve, à côté des quelques rares polynucléaires, uniquement des cellules souches sans aucune forme de transition (hiatus leucémique de NAEGELI) ; cet « hiatus » serait un des meilleurs signes différentiels entre le processus leucósique et non leucosique.

Cependant, nous le reverrons plus loin, cette loi comporte un certain nombre d'exceptions admises d'ailleurs par les élèves de NAEGELI dont ROHR ; on peut trouver quelques formes intermédiaires dans les leucémies de même que dans certaines variétés d'agranulocytoses plastiques, il n'y a plus que des myéloblastes sans aucune forme plus évoluée. C'est donc lire la nécessité de contrôler de tels diagnostics par le myélogramme :

La présence de cellules en mitoses serait d'autre part pour SABRAZES un signe de leucose aiguë.

Enfin dans les leucoses aiguës, les examens de sang successifs montrent peu de modifications dans la variété des éléments rencontrés alors que dans les agranulocytoses on voit apparaître des formes de plus en plus différenciées.

2° L'interprétation des faits

Etant donné la grande difficulté qu'il y a à distinguer par l'hémogramme les agranulocytoses plastiques des leucoses aiguës, on comprend la nécessité de s'entourer du maximum de garanties avant de porter un pronostic d'où l'importance que peut présenter l'étude du myélogramme. C'est ainsi que FRIEDMANN avait classé son observation malgré des examens attentifs et répétés parmi les angines agranulocytaires alors que l'examen histologique des viscères montra qu'il s'agissait de leucose aleucémique ; de même pour une malade de WYSCHEGORDZEWA.

L'absence d'examen de la moelle osseuse et des autres viscères manque dans un grand nombre d'observations publiées sous le nom d'agranulocytose ; nous pensons qu'il devait s'agir dans un certain nombre de cas de leucose aiguë à forme aleucémique.

Ainsi sous le nom de septicémie agranulo-myéloblastique, PAROULEK publie l'observation d'une femme de 41 ans qui après avoir présenté une leucopénie à 1.340 éléments avec 50 % de myéloblastes a

fini par mourir, après une amélioration réelle ayant duré 6 mois, en présentant une leucocytose de 19.950 globules blancs avec 91 % de myéloblastes. Cette observation, où manquent l'examen de la moelle et l'autopsie, nous apparaît maintenant que la ponction sternale nous a fait mieux connaître ces faits comme une leucose aiguë typique ayant évolué en 2 phases.

Cet exemple est loin d'être isolé. Il y a 4 ans, d'autres auteurs, ANDRIEU, SAULNY et J. PASSA rapportaient à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris sous le nom de syndrome agranulocytaire l'observation d'un de leurs malades, qui avait 5.500 globules blancs et dont la formule sanguine était la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	6
Lympho et moyen mononucléaires	30
Monocytes	11
Cellules primordiales	2
Cellules de Rieder sans nucléoles	40
Cellules de Rieder nucléolées	9
Cellules de Turk	1

C'est une observation typique de leucose à forme leucopénique. Nous nous excusons de rappeler ces faits maintenant bien connus mais en voulant voir partout des agranulocytoses on a involontairement compliqué le problème et on a rapporté à cette affection des observations qui parfois en différaient totalement.

Inversement, la notion de réaction leucémoïde permet d'expliquer certaines observations autrement déconcertantes. ROHR rapporte ainsi l'observation

d'un malade de W. GLOOR qui, ayant présenté une leucocytose à plus de 100.000 globules blancs avec de nombreuses cellules jeunes, a néanmoins guéri. Ce cas publié par l'auteur sous le nom de leucémie myéloïde guérie est considéré par ROHR comme une agranulocytose suivie de réaction leucémoïde. Pour lui les examens de sang n'ont pas été pratiqués suffisamment tôt pour déceler l'étape agranulocytaire et leucopénique de l'affection et ils n'ont ainsi révélé que le stade leucémoïde.

Ces réactions leucémoïdes qui en pathologie humaine passent souvent inaperçues ou sont considérées comme des curiosités, ne doivent d'ailleurs pas surprendre quand on se rapporte aux données expérimentales. Comme l'ont montré de nombreux auteurs (RIEUX, JOSUÉ, JOLLY, DOMINICI, NAEGELI), des saignées répétées, des infections expérimentales staphylococciques ou streptococciques déterminent chez le lapin des réactions hyperplasiques de la moelle ; après de grosses hémorragies, cette réaction du type normoblastique atteint également la série myéloïde (multiplication des myélocytes) ; dans les infections expérimentales elles portent surtout sur la série blanche, donnant lieu à une multiplication des myélocytès, mûrs et non mûrs.

Ces processus de réparation ou de défense peuvent donc temporairement dépasser leur but et ainsi s'expliquent les réactions leucémoïdes. En pathologie humaine on retrouve, au hasard de la littérature, un certain nombre de ces cas. FONTANA signale des leuco-

cytoses particulièrement élevées avec présence de nombreux myéloblastes dans certaines staphylococcémies ou streptococcémies. Il rapporte une observation de SIMON où à la suite d'une septicémie secondaire à une fracture ouverte de jambe le taux des globules blancs s'est élevé à 50.800 avec une proportion de 36 % de myélocytes neutrophiles et éosinophiles ; la guérison survint après amputation et la leucocytose diminua progressivement ; récemment P. E. WEILL et ISCHWALL signalaient également un cas de réaction leucémoïde à plus de 100.000 globules blancs après des hémorragies gastriques répétées.

Ainsi donc ces réactions leucémoïdes, qu'elles surviennent à la suite d'agranulocytoses ou d'autres maladies infectieuses, posent des problèmes de diagnostic hématologique très difficiles, nécessitant des examens de sang répétés et des explorations d'autres organes en particulier la moelle osseuse.

ÉTIOLOGIE

L'étiologie de la maladie de SCHULTZ dans sa forme typique demeure encore très obscure : l'auteur décrivait cette maladie comme une maladie infectieuse à virus encore inconnu. Cependant, depuis lors, un certain nombre d'agranulocytoses ont été rapportées où l'agent pathogène paraissait être un germe nettement individualisé, tandis que dans d'autres cas, l'agranulocytose était due à une cause physique ou chimique.

1° Syndrome agranulocytaire infectieux

1° *Agranulocytose et diphtérie* : un certain nombre d'observations rapportent des cas de diphtérie grave confirmée bactériologiquement au cours desquelles il existait une leucopénie avec agranulocytose associés dans la règle à une anémie ou à du purpura. FARNAKADIS a rapporté des cas d'agranulocytoses pures chez des enfants atteints de diphtérie. L'évolution se fit progressivement vers la guérison.

L'angine de W. SCHULTZ se rapproche cliniquement d'une angine diphtérique ; d'autre part le bacille de LOEFFLER peut être un germe saprophyte

chez un porteur de germes ; là encore donc cette étiologie infectieuse peut être discutée.

2^o *Agranulocytose et streptococcie* : ZIKOWSKI, HUEBER, GAUTIER et FAUVERT, FRIEDMANN, ROBERTS et KRACKE, ont rapporté des cas d'agranulocytose avec hémoculture positive à plusieurs reprises au streptocoque.

LEMIERRE, LAPORTE, BROCARD et FRUMUSAN ont rapporté 2 cas d'agranulocytose où le streptocoque a pu être constaté à l'examen direct de la moelle osseuse après la mort et a pu être cultivé.

3^o *Agranulocytose et staphylococcie*. MERKLEN, GERY et ISRAEL ont signalé un cas d'aleucie vraie post-benzolique avec staphylococcémie. Pour eux, le staphylocoque ne serait pas responsable de l'agranulocytose mais au contraire de l'alymphe que présentaient également leurs malades.

D'autres auteurs, TRÜK, STRÜSBERG, BRIX, LAUTER, HUEBER ont également signalé des agranulocytoses avec hémocultures positives au staphylocoque doré.

4^o On a signalé également des agranulocytoses dues au méningocoque (RAILLET et GINSBOURG), au pneumocoque (ACHARD, BARIETY et DESBUQUOIS), au bacille de PFEIFFER, au colibacille, au bacille pyocyanique, au bacille perfringens.

Ces germes paraissent ne pas toujours avoir une très grosse valeur étiologique, car très souvent ils n'ont été cultivés que peu de temps avant la mort ou même après l'autopsie.

2° Syndromes agranulocytaires de cause chimique ou physique

Dans tous ces syndromes l'agranulocytose est rarement pure mais le plus souvent associée à l'anémie et à la thrombopénie (obs. 1, 2 et obs. 10).

1° *Le benzol* : le benzol et tous les corps présentant un noyau benzénique dans leur molécule chimique ont pu déterminer l'apparition d'une agranulocytose.

C'est ainsi qu'un grand nombre d'observations d'agranulocytose ont été rapportées dans des usines de caoutchouc où le benzol est utilisé comme solvant (obs. 1 et 10).

2° *Les arsénobenzènes* : le nombre des agranulocytoses post-arséno-benzoliques est actuellement très important ; nous verrons plus loin leurs conditions d'apparition, leur mécanisme d'action. Ici, le radical As et le noyau benzénique semblent être tous les deux responsables des accidents.

3° *Pyramidon ou amidopyrine* : les observations d'agranulocytose par pyramidon ont été particulièrement bien étudiées tant aux Etats-Unis que dans les pays scandinaves (MADISON et SQUIER, WATKINS).

En France, un cas en a été rapporté par BRAILLON.

C'est au noyau benzénique contenu dans la molécule de ce corps que paraît due l'agranulocytose.

Le plus souvent l'amidopyrine est associée à un barbiturique qui paraît y ajouter ses effets.

4° *Agranulocytose et dinitrophénol* : le dinitro-

phénol qui contient comme le pyramidon un chaînon benzénique dans sa molécule a pu provoquer également un certain nombre d'agranulocytoses. Les observations publiées sont surtout fréquentes à l'étranger.

5° *Agranulocytose et arsenicaux pentavalents* : Ici le noyau benzénique ne peut plus être incriminé ; seul l'arsenic est en cause. On a pu rapporter des cas d'agranulocytose après acétylarsan ; après stovarsol sodique (obs. BENHAMOU et NOUCHY), ou après stovarsol pris en ingestion (CAROLI et MALLARMÉ ; P. E. WEILL).

6° *Agranulocytose et bismuth* : Ce métal a également été incriminé, mais dans la règle le bismuth est associé à la médication arsenicale (MOUQUIN et FLEURY).

7° *Agranulocytose et sels d'or* : L'or est également toxique pour le polynucléaire ; BRAILLON a pu relater plus de 20 cas d'agranulocytoses oriques. Depuis, d'autres observations en ont été rapportées.

8° Dans quelques cas enfin on a voulu incriminer les sels de quinine dans l'étiologie de certaines agranulocytoses.

9° *Agranulocytose et Rayons X*. Miss LOWETTE a pu rapporter un cas d'agranulocytose pure après irradiations aux Rayons X.

10° *Agranulocytose et corps radioactifs*. On a pu signaler des agranulocytoses après traitement par le thorium X.

LA MOELLE OSSEUSE DANS L'AGRANULOCYTOSE

Dans la première description qu'il fit de l'affection qui porte son nom, W. SCHULTZ avait déjà fait une étude approfondie de l'état de la moelle osseuse au cours de l'agranulocytose. Disparition des éléments de la lignée granulocytaire, intégrité de l'érythropoïèse et de la thrombopoïèse, tels étaient pour l'auteur allemand les caractères essentiels de la moelle osseuse au cours de cette affection.

Mais très rapidement on s'aperçut qu'une description aussi schématique ne pouvait répondre à tous les faits observés. Dès 1925 DAVID publie un cas d'agranulocytose avec moelle sensiblement normale ; des observations de REICHENBACH, DAMESHEK et INGALL confirment ces faits.

En 1933, deux auteurs américains, FITZ-HUGHES et COMROE signalent que sur 9 autopsies de malades atteints de l'affection qui nous occupe ils ont constaté dans plus de la moitié des cas l'existence de moelle hyperplasique contrastant avec l'extrême leucopénie périphérique.

La pratique de la ponction sternale a permis d'étu-

diér ces faits sur une plus grande échelle et en répétant sur le même malade cette petite intervention absolument inoffensive, on a pu mieux se rendre compte de la réaction médullaire au cours de la maladie.

La ponction sternale présente sur tous les autres procédés d'étude de la moelle osseuse des avantages sur lesquels il est inutile d'insister. Les examens histologiques de la moelle osseuse, en effet, nécessitent un certain nombre de préparations préliminaires (fixation, décalcification, etc...) qui détruisent le plus souvent les éléments cellulaires ou les rendent plus difficile à reconnaître. D'ailleurs cette altération des éléments se retrouve souvent sur les frottis de moelle osseuse. La nécessité d'attendre 24 heures avant de pratiquer les autopsies empêche bien souvent la conservation des éléments. Les résultats intéressants obtenus par certains auteurs avec les frottis de moelle osseuse sont dus à ce que le plus souvent ces frottis étaient pratiqués 2 à 3 heures après la mort (SABRAZES).

PROCÉDÉS D'ÉTUDE DE LA MOELLE OSSEUSE

1^o ÉTUDE MACROSCOPIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE AU COURS DE L'AGRANULOCYTOSE

On sait que la moelle osseuse des sujets adultes présente deux aspects différents :

1^o *La moelle jaune ou moelle adipeuse*, emplissant la diaphyse des os longs.

2^o *La moelle rouge dite embryonnaire* qui est encore une moelle active et qu'on trouve dans les os plats et courts ou spongieux (sternum, côtes, vertèbres) ou dans les épiphyses des os longs comme le tiers supérieur du fémur ou de l'humérus.

Au cours des agranulocytoses il y a peu de modifications macroscopiques de la moelle osseuse ; la moelle adipeuse reste jaunâtre : quant à la moelle épiphysaire, elle peut présenter par places des zones jaunâtres alternant avec des plages rouges plus actives.

2^o ÉTUDE MICROSCOPIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE

Elle sera faite :

1^o *sur coupe histologique* ;

2^o *sur frottis* ;

3^o *par ponctions sternales*.

1^o PROCÉDÉ DES COUPES

Prélèvement de la moelle osseuse : Il est à conseiller de faire des prélèvements ou des frottis sur plusieurs os, vertèbres, côtes, sternum, moelle épiphysaire supérieure du fémur ; il existe en effet des modifications partielles de la moelle qu'on ne retrouve pas sur tous les os ; bien plus, sur un même os

il peut y avoir des plages de réactions différentes, les unes très pauvres en cellules, les autres au contraire témoignant d'une prolifération médullaire intense.

Fixation : Après avoir débité au préalable la moelle spongieuse en tranches minces ne dépassant pas 3-4 millimètres, les fragments à examiner seront fixés au liquide de ZENKER à base de bichromate de potassium ou mieux au mélange de HELLY qui n'est autre qu'un ZENKER modifié, dans lequel l'acide acétique a été remplacé par une solution de formol à 10 %. Ce mélange ne doit être fait qu'au moment de l'emploi car il est extrêmement instable.

Les fragments seront laissés au moins 24 heures ; les objets à décalcifier doivent être toujours bien fixés

Décalcification : Les meilleurs décalcifiants sont l'acide trichloracétique à 5 %, l'acide formique en solution concentrée à 25 %. On reconnaît que la décalcification est terminée quand le fragment d'os spongieux est devenu mou et se laisse facilement couper au rasoir ; pour accélérer l'opération, il est à conseiller de changer fréquemment le liquide décalcifiant.

Inclusion : Nous n'insistons pas sur les diverses manipulations habituelles (déshydratation par l'alcool absolu, imprégnation au toluène) qui doivent précéder l'inclusion ; on retrouvera tous ces détails dans les livres de technique histologique.

L'inclusion des pièces se fera de préférence au collodion car ces tissus deviennent assez souvent cassants dans la paraffine ; mais l'inclusion au collodion nécessitant des manipulations très délicates, beaucoup se contentent d'inclure dans la paraffine.

Les coupes obtenues après déparaffinage sont traitées par le lugol employé comme mordant pendant à 30 minutes.

Coloration : Les colorations se feront généralement suivant la méthode panoptique de PAPPENHEIM au May-Grünwald-Giemsa; plus rarement à l'éosine.

2^o LES FROTTIS

Les frottis de moelle osseuse seront faits par apposition de moelle osseuse sur des lames très propres et bien essuyées ; on sèche rapidement et on colore également au May-Grünwald-Giemsa.

RÉSULTATS. — Bien souvent des éléments cellulaires sont altérés ; le cytoplasme n'est plus lisible ; aussi actuellement tous les auteurs préfèrent la ponction sternale.

3^o LA PONCTION STERNALE

Nous renvoyons pour tous les détails à la thèse remarquable que MALLARMÉ a consacré à l'étude du myélogramme.

Bornons-nous à dire que toutes nos ponctions ont été faites, avec des aiguilles de Küss de préférence petites et d'assez gros calibre. L'étalement est également coloré au May-Grunwald-Giemsa.

Le liquide retiré par ponction est souvent fluide et plus gras que normalement. On fera toujours 3 à 4 étalements, car on ne ramène que des éléments médullaires dilués dans du sang et la proportion de ces éléments peut être variable suivant les lames.

RÉSULTATS

Nous rappellerons très schématiquement les éléments médullaires normaux que l'on peut constater après ponction sternale. La moelle en effet est constituée par du tissu myéloïde contenu entre les mailles d'un tissu conjonctif réticulo-endothélial.

Ce tissu myéloïde est fait de cellules libres et de cellules fixes.

1° Cellules libres

Elles appartiennent soit à la lignée granulocytaire, soit à la lignée érythroblastique.

1° a) *Lignée granulocytaire* : Depuis les formes jeunes indifférenciées jusqu'aux polynucléaires adultes, on observe tous les stades de développement des granulocytes.

Le *myéloblaste* est pour NAEGELI le premier élément de la série blanche, il est encore appelé cellule

primordiale, cellule souche ou leucoblaste ou encore hémocytochrome de FERRATA et MAXIMOW ; c'est une grande cellule de 15 à 20 μ avec un cytoplasme basophile sans granulations. Le noyau arrondi présente un réticulum à mailles fines et contient un ou deux nucléoles.

2^o *Le promyélocyte* : (ou myélocyte immature de NAEGELI). Le noyau garde encore ses nucléoles mais dans le cytoplasme basophile, apparaissent déjà des fines granulations azurophiles.

3^o *Les myélocytes* : sont soit neutrophiles, soit éosinophiles, leur taille est variable. Le protoplasme tend à devenir oxyphile ; il est chargé de granulations nombreuses, teintées en violet, le noyau est volumineux ovalaire, à structure chromatinienne faite d'îlots compacts.

4^o *Le métamyélocyte* : c'est presque un polynucléaire, mais le noyau est échaneré et non segmenté ; il existe des métamyélocytes neutrophiles, éosinophiles et plus rarement basophiles.

5^o *Les polynucléaires* : les polynucléaires neutrophiles ont un cytoplasme acidophile chargé de granulations neutrophiles, le noyau est poly-segmenté.

On distingue également des polynucléaires éosinophiles et basophiles.

Les auteurs allemands divisent les polynucléaires en polynucléaires à noyau en bâtonnets qui sont de jeunes polynucléaires et en polynucléaires à noyau segmenté (hémogramme de SCHILLING).

b) *Lignée érythroblastique* : La première forme de

différenciation est l'érythroblaste jeune ou pro-érythroblaste de FERRATA ; c'est une cellule volumineuse, arrondie, à protoplasme basophile sans granulations. Le noyau est déjà caractéristique, car la chromatine forme de véritables blocs foncés donnant à la cellule l'image d'une roue ou d'une rosace. Nous ne ferons que citer les autres formes de transition telles que l'érythroblaste jeune dont le cytoplasme va devenir rapidement acidophile, l'hématie nucléée et l'hématie adulte.

c) *Lignée lymphocytaire* : Les lymphocytes sont rares dans la moelle ; cependant dans l'agranulocytose la moelle peut subir par endroits une transformation lymphoblastique ; on retrouve alors toutes les cellules de la lignée lymphocytaire comme le lymphoblaste, le prolymphocyte, et le lymphocyte adulte.

d) *Les monocytes* : La description des monocytes prête encore à discussion. MARCHAL y rattache un certain nombre des moyens mono-nucléaires d'EHRICH ; d'autres auteurs les rattachent tous aux monocytes.

Dans les cas les plus typiques ces cellules sont assez volumineuses à cytoplasme bleu-gris terne, contenant assez souvent des granulations azurophiles très pures. Le noyau a un aspect très particulier ; il est souvent boudiné, d'aspect spongieux ; les nucléoles n'y sont pas visibles par les colorations ordinaires.

2° Cellules fixes

a) *Les mégacarioeytes* : Ce sont de très volumineuses cellules de 40 à 70 μ avec un noyau très volumineux, polylobé, bourgeonnant.

b) *Les macrophages* : On note un certain nombre de cellules à noyau foncé et dont le cytoplasme contient un certain nombre d'inclusions plus ou moins volumineuses.

Les cellules du tissu réticulo-endothélial méritent une description à part ; on leur a fait jouer un rôle important dans l'agranulocytose ; nous y reviendrons plus loin. On rattache à ces cellules les plasmocytes qui sont considérés comme les éléments libres de ce tissu ; d'autres auteurs cependant les rattachent à la lignée lymphocytaire.

Telles sont les cellules qu'on rencontre dans un myélogramme normal ; la formule du myélogramme normal est assez variable, voici cependant les chiffres moyens que donne MALLARMÉ.

Polynucléaires neutrophiles	32,5
» éosinophiles	2
» basophiles	0,04
Métamyélocytes neutrophiles	12
» éosinophiles	0,5
Myélocytes neutrophiles	17,5
» éosinophiles	2,5
Promyélocytes	1,5
Leucoblastes	2,5

Proérythroblastes.....	{ 6
Erythroblastes basophiles.....	{
Erythroblastes polychromatophiles.....	{ 10
» orthochromatophiles.....	{
Lymphocytes et moyens mononucléaires.....	9,5
Monocytes et cellules réticulo-endothéliales ..	2,5
Plasmocytes et cellules d'irritation	0,9
Mégacariocytes	0,06
Rapport $\frac{\text{granulocytaire}}{\text{érythroblastique}}$	4,4

II. — RÉSULTATS

Ces divers procédés d'études combinés et pratiqués tant dans l'agranulocytose pure que dans les syndromes agranulocytaires ont abouti aux conclusions suivantes :

1^o Formes avec aplasie médullaire

Cette aplasie médullaire est à vrai dire pour SCHULTZ élective : l'insuffisance médullaire aiguë, en effet, qui caractérise l'agranulocytose pure est une insuffisance partielle, ne portant que sur la lignée granulocytaire, depuis les formes les moins différenciées jusqu'aux éléments adultes. Par contre on doit trouver une réaction normoblastique normale et un certain nombre de mégacariocytes.

Cette formule à vrai dire est assez rarement rencontrée ; même dans les cas où il n'y a pas d'anémie, il y a cependant une diminution très nette des érythroblastes et des hématies nucléées au niveau de la moelle osseuse.

Mais, dans la grande majorité des cas signalés, l'insuffisance médullaire est plus diffuse; il y a souvent une aplasie médullaire totale, une « panmyélophtisie » : il y a disparition complète non seulement des éléments blancs mais également des érythroblastes et des mégacariocytes. Dans ces cas la moelle a un aspect « désertique » sur lequel on a insisté.

2^e Formes avec hyperplasie médullaire

Ces formes de beaucoup les plus intéressantes à notre sens parce qu'elles extériorisent pour ainsi dire la physio-pathologie de la moelle osseuse en général, posent des problèmes de diagnostic et de pronostic très délicats.

Cette hyperplasie porte sur les éléments générateurs des polynucléaires : myélocytes jeunes, promyélocytes ou, bien que plus rarement, myéloblastes. Ces faits en apparence paradoxaux se rencontrent surtout dans les syndromes agranulocytaires avec purpura et anémie et sont bien souvent de cause chimique (arsénobenzène, benzol, or etc...). On leur donne aussi le nom d'agranulocytose plastique (COHEN).

DI GUGLIELMO a schématisé dans sa classification la plupart des faits observés.

Il distingue en effet :

1 ^o Moelles hypo ou aplastiques	partielle	- leucopénique : A. pure - érythropénique : anémie aplastique - thrombopénique : purpura hémorragique
	mixte	- érythro-leucopénique - érythro-thrombopénique - leuco-thrombopénique
	globale	érythro - leuco - thrombopénique : panmyélophthisie ou aleucie hémorragique de Franck
2 ^o des moelles hyperplastiques ou pseudo aplastiques	partielle pseudo - aplastique	A. plastique - anémie de Biermer
	globale pseudo-aplastique	panmyélose plastique de Cohen ?

3^o Formes avec moelle apparemment normale

Ces formes plus rares se voient souvent mais non exclusivement dans les cas bénins qui évoluent rapidement vers la guérison.

Ainsi donc on peut observer au cours de l'agranulocytose et des syndromes qu'on y rattache 3 types de réactions différentes de la moelle osseuse en apparence contradictoires. C'est à cette conclusion qu'aboutissent tous les auteurs qui se sont occupés de cette question ; en particulier ROHR dans son article remarquable des *Folia haematologica*, article fondamental auquel nous devons beaucoup.

Nous allons donc successivement étudier chacun des types de réaction médullaire :

1^o Formes avec aplasie médullaire

a) *Aplasie médullaire partielle.* — Dans ces cas la moelle est peu abondante surtout grasseuse, mais la charpente est intacte ; à l'examen microscopique on constate dans les formes pures une disparition élective de tous les éléments granulocytaires à tous leurs stades de développement. Les polynucléaires sont rares ou absents ; quand ils existent, il est très souvent difficile de les identifier et de les distinguer en polyneutrophiles, éosinophiles et basophiles ; ils sont en effet manifestement pathologiques et en voie de lyse : le cytoplasme est vacuolaire, très pâle, à peine visible ; les granulations ont souvent disparu ; seul, le noyau est encore caractéristique, mais il est polységmenté et souvent en voie de pycnose. Ces caractères se retrouvaient nettement dans 2 de nos observations (obs. 2 et 10). Par places on trouve encore quelques rares myélocytes ; ils sont eux-mêmes atteints par ce curieux processus d'histolyse ; ils sont anormalement grands et leurs granulations sont en voie de disparition tandis que leur cytoplasme est souvent vacuolaire.

La lignée érythrocytaire n'est pas touchée théoriquement dans la forme pure, cependant il est peu de cas où on ne note une diminution des érythroblastes et des hématies nucléées. L'allure suraiguë de l'infection ne permet pas à ce trouble de l'érythropoïèse de devenir évident, les hématies du sang périphérique

paraissant en effet pouvoir persister sans l'aide de la moelle quelques jours, avant de disparaître.

Par contre les mégacariocytes sont de nombre normal dans la forme pure de SCHULTZ.

Il existe également par amas un certain nombre de lymphocytes ; il semble que, par endroits, il y ait une transformation lymphoblastique de la moelle osseuse ; enfin on retrouve un certain nombre de plasmocytes ; nous y reviendrons plus loin.

b) *Aplasie médullaire totale.* — Beaucoup plus fréquents sont les cas où il existe une aplasie médullaire totale ; la moelle est alors désertique ; après ponction sternale, seules quelques traînées d'hématies apparaissent dans le champ du microscope ; on ne découvre ni érythroblastes ni hématies nucléées ; de-ci de-là un polynucléaire ou un myélocyte en voie de lyse ; l'étalement est trop pauvre en cellules pour que l'on puisse faire une numération ; les seuls éléments nucléaires rencontrés sont des plasmocytes ; quelquefois des noyaux aberrants, des plaques réticulées, des lymphocytes et quelques grandes cellules monocytoïdes paraissant correspondre aux hémohistoblastes de FERRATA ; nous verrons plus loin leur signification.

A vrai dire, ces aplasies médullaires complètes nous éloignent dans un certain nombre de cas de l'agranulocytose vraie ; l'aleucie hémorragique, en effet, dans laquelle on doit ranger ces faits, a parfois une allure évolutive très différente ; elle met fin souvent à un tableau d'anémie aplastique à évolution chronique

et la disparition des polynucléaires est tardive, secondaire.

Une de nos observations (obs. 2) en est la preuve : il s'agissait d'une hémopathie post-aurique chez une femme de 39 ans ; elle se présentait à son entrée à l'hôpital surtout comme une anémique ; la numération sanguine donna les chiffres suivants :

Hématies	1.230.000
Globules Blancs	1.800
Hématoblastes	48.000

La formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	40
» éosinophiles	3
» basophiles	1
Lymphocytes petits	39
» moyens	5
» grands	9
Monocytes	3

Par conséquent, il s'agissait surtout d'une anémie avec leucopénie et hypogranulocytose. Le myélogramme donne les chiffres suivants :

Polynucléaires neutrophiles	17
» éosinophiles	1
Lymphocytes petits	59
» moyens	9
» grands	4
Monocytes	2
Métamyélocytes	7
Myélocytes neutrophiles	1

Par conséquent on ne peut parler ici que d'hypogranulocytose ; la rareté des myélocytes nous auto-

risait à prévoir la disparition progressive des polynucléaires ; en effet ceux-ci disparurent de la formule sanguine. Cette malade mourut en état d'aleucie vrai (200 globules blancs par mm^3).

Ainsi et cela se rencontre en particulier dans les

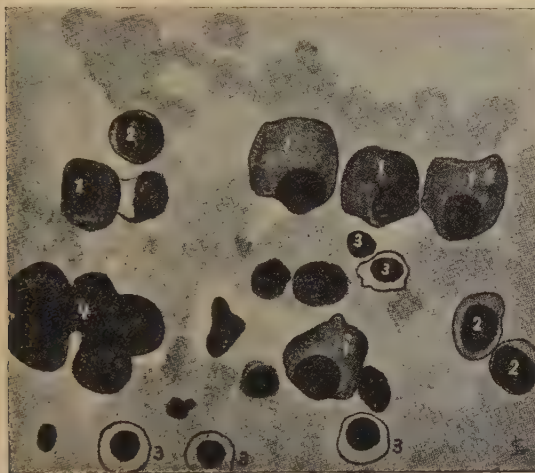


Fig. 2. — Myélogramme dans un cas d'agranulocytose pure. 1 Plasmocytes ; 2 Lymphocytes ; 3 Nomoblaste ; 4 Megacariocytes (d'après Rohr).

hémopathies d'origine chimique ou physique, nous nous trouvons en présence d'une anémie aplastique qui a évolué vers l'aleucie ; mais ce n'est plus une vraie agranulocytose.

Un autre point mérite également d'être souligné : FRANCK, dans le syndrome auquel il a attaché son nom, parle d'amyélie ou de panmyéloptisie. Il ne signale pas la raréfaction des éléments lymphocy-

taires ou monocytaires. Comme le font remarquer MERKLEN et WOLFF, le terme qui convient au syndrome de FRANCK est donc celui d'*hypoleucie hémorragique* avec anémie ; par contre MERKLEN et WOLFF rapportent un cas d'aleucie vraie avec absence de tout globule blanc, aussi bien des éléments granuleux que des éléments lympho-monocytaires. La moelle osseuse, dans ce cas d'aleucie vraie, a un aspect bien particulier : les seuls éléments libres qui existent encore sont des plasmocytes ; on note également quelques cellules indifférenciées, étoilées, que ces auteurs font dériver du tissu réticulo-endothélial.

Ces faits se superposent d'ailleurs à ceux décrits il y a près de 50 ans par HAYEM sous le nom d'« anhématopoïèse ». Pour lui cette anhématopoïèse ne représentait que l'épisode terminal des anémies graves et en particulier des anémies pernicieuses.

Ainsi donc, dans le groupe de ces aplasies médullaires, seuls doivent être nommés agranulocytoses ou syndromes agranulocytaires les cas qui s'accompagnent d'une atteinte, sinon élective, du moins dominante et primitive de la lignée granulocytaire.

Ces faits nous montrent également, ce qu'une extension trop grande du terme d'agranulocytose peut avoir d'artificiel.

Nous avons déjà insisté sur ce point, il nous semble cependant utile d'y revenir.

2° Formes avec hyperplasie médullaire

Ces faits sont intéressants parce qu'il y a un contraste absolu entre l'aspect de la moelle osseuse et celui du sang périphérique.

Ces réactions prolifératives de la moelle peuvent se voir dans l'agranulocytose pure ; elles y sont, semble-t-il, très rares ; l'allure suraiguë de l'affection ne permet pas à la moelle de réagir activement ; de fait ces hyperplasies sont surtout fréquentes au cours des formes qui ont été précédées par une longue phase d'asthénie comme dans notre observation 10, formes qui se rapprochent surtout de l'aleucie hémorragique.

Ces moelles hyperplasiques sont donc l'apanage presque exclusif des hémopathies, de cause physique ou chimique (arsenic dans notre observation 8 ; benzol dans notre observation 10).

L'hyperplasie médullaire ne porte pas toujours sur les mêmes éléments ; elle portera :

tantôt sur les myélocytes ;

tantôt mais plus rarement sur les myéloblastes ;

enfin également sur les monocytes.

1° La moelle osseuse est riche en myélocytes, ces myélocytes sont soit neutrophiles soit éosinophiles ; la grande proportion des myélocytes (62 % dans notre observation 8, 54 % dans un cas de JAFFÉ) a fait donner à cette moelle le nom de *moelle myélocytaire*.

Ces myélocytes sont normaux dans certains cas et ce serait là un signe de bon pronostic (obs. 8). Dans

d'autres cas — et JAFFÉ insiste sur ce point — ils seraient toujours pathologiques ; dans 4 cas sur 9, cet auteur a constaté une moelle très riche en cellules myélocytaires, qui présentaient des caractères particuliers ; le noyau ovalaire présentait une membrane distincte ; il était formé de blocs de chromatine réunis par de fins tractus ; quant au cytoplasme bleu-pourpre, il contenait un certain nombre de granulations en voie de disparition : de toutes petites vacuoles se forment en effet autour de chacune des granulations puis celles-ci s'atténuent progressivement. Le noyau reste intact pendant plus longtemps, puis il disparaît à son tour et la cellule meurt ; on note enfin quelques mitoses souvent atypiques.

Telle est la *moelle myélocytaire* de Rohr ; fait intéressant avec cette forte proportion de myélocytes, on trouve souvent peu de formes plus évoluées, les métamyélocytes, les polynucléaires sont rares ou sont absents. Il semble que la différenciation de la lignée granulocytaire des cellules se soit arrêtée au stade de myélocyte.

Par contre, les érythroblastes et les mégacaryocytes sont en nombre normal.

2° *La moelle osseuse est riche en promyélocytes* : pour Rohr, ces faits seraient assez fréquents ; pour lui, les myéloblastes signalées dans un certain nombre d'observations seraient déjà des promyélocytes.

Un examen plus minutieux montrerait, dit-il, que les fines granulations signalées sont déjà un premier

signe de différenciation. REICHENBACH, dans une observation avait constaté l'existence de nombreux foyers médullaires formés presque exclusivement de promyélocytes. Ces cellules lui paraissaient normales, sauf quelques-unes d'entre elles qui contenaient des vacuoles. Dans le cas 23 de ROHR, la proportion des promyélocytes et des myélocytes non mûrs représentait 73 % des éléments du myélogramme.

Plus la proportion des éléments jeunes augmente dans le myélogramme, plus l'aspect de la moelle devient leucémoïde ; ceci apparaît au maximum dans la moelle myéloblastique.

3° *La moelle est riche en myéloblastes* : la proportion des myéloblastes est très variable ; dans certains cas, on note un nombre anormal de myéloblastes mais qui coexiste avec un taux important de myélocytes (myéloblastes 27 %, myélocytes 34,4 %, dans un cas de JAFFÉ ; dans un autre de ces cas, myéloblastes 2 % myélocytes 22 %).

D'autres fois la proportion des myéloblastes par rapport aux cellules un peu plus évoluées est beaucoup plus grande (63 % de myéloblastes pour 3 % de promyélocytes et 4 % de myélocytes neutrophiles dans notre obs. 10). Ce sont ces cas où le diagnostic de leucose aiguë doit se poser.

De nombreux auteurs avaient déjà signalé ces réactions embryonnaires de la moelle osseuse au cours de l'agranulocytose (OPPIKOFFER ROTTER, CUSTER) CUSTER a même pu écrire que la modifica-

tion caractéristique de la moelle au cours de l'agranulocytose était la *myéloblastose*.

Devant ces aspects leucémoïdes de la moelle, sur quels éléments se basera-t-on pour la distinguer, d'après le myélogramme, des leucoses aiguës.

Dans les réactions leucémoïdes, l'effort de régénération se poursuit normalement, physiologiquement. Autrement dit, on retrouve un certain nombre de formes différenciées telles que les promyélocytes les myélocytes et les métamyélocytes.

Le myéloblaste conserve son aspect normal, avec sa forme arrondie, sa taille volumineuse ; son cytoplasme clair exempt de granulations, son noyau à nucléoles nets (voir figure annexe).

La richesse de l'étalement en éléments cellulaires est moins grand que dans les leucoses.

SABRAZES insiste sur l'absence de mitoses dans ces formes d'agranulocytoses plastiques.

On trouve un certain nombre de lymphocytes, de plasmocytes et de monocytes alors que dans les leucoses aiguës, la très grosse majorité des éléments rencontrés sont constitués par des myéloblastes.

La proportion des myéloblastes par rapport aux autres cellules ne dépasse pas ici 50 à 60 %.

Dans les leucoses aiguës au contraire, il existe des nappes de cellules souches, l'étalement est très riche en cellules, ces dernières revêtent tous les aspects ; l'*atypie cellulaire* est un signe très important de leucose. Certaines cellules souches sont absolument caractéristiques ; les nucléoles sont très visibles, la cou-

ronne cytoplasmique exempte de granulations est très basophile ; mais à côté de ces cas, les nucléoles peuvent manquer, la taille de la cellule la rapproche du petit lymphocyte, le cytoplasme peut présenter un certain nombre de granulations (voir obs. 15), le noyau peut également se boudiner, avoir un aspect bilobé (cellules de Rieder).

90 % des éléments au moins sont ainsi formés par des cellules souches ; on note cependant parmi les éléments de la formule quelques rares polynucléaires, quelques hématies nucléées ; dans les cas les plus typiques, on trouve un hiatus (NÆGELI) entre la cellule souche et les formes adultes : les promyélocytes, les myélocytes sont absents.

Par contre, il existe toujours de nombreuses mitoses.

Tels sont les signes différentiels qu'une étude minutieuse du myélogramme pourra permettre de découvrir, mais les cas sont fréquents où le diagnostic peut rester hésitant.

Dans l'observation 10 que nous rapportons il s'agissait d'un cas d'aleucie hémorragique post-benzolique dans lequel le myélogramme donna les chiffres suivants : cellules indifférenciées, 63 % ; promyélocytes 3 ; myélocytes neutrophiles 4 ; myélocytes éosinophiles 0,20 ; métamyélocytes 0,20 ; polynucléaires neutrophiles 1 ; polynucléaires éosinophiles 0,60 ; grands lymphocytes 8 ; lymphocytes 6 1/2 ; monocytes 4 ; érythroblastes basophiles 1 ; hématie nucléée 1 ; plasmocytes 2 ; cellule de Turck 1 ; cellule en mitose 1 (voir figure).

Ces cellules souches étaient de tailles variables ; les unes petites, les autres très volumineuses et dépassant 30 μ . (voir photographies ci-jointes) ; leur cytoplasme basophile était exempt de granulations ; le noyau arrondi contenait un certain nombre de nucléoles particulièrement nets. Mais à côté de ces cellules souches typiques il existait un certain nombre d'éléments pathologiques d'aspect ; certaines de ces cellules avaient déjà un cytoplasme chargé de granulations neutrophyles, alors que le noyau gardait encore ses nucléoles. Cette discordance entre la maturation du cytoplasme et celle du noyau se verrait pour ROHR et NORDENSON plus particulièrement dans les irritations médullaires d'origine toxique. C'est ainsi qu'elle a été constatée par Jean BERNARD dans les images de leucémie qu'il a pu provoquer par des injections intra-médullaires de goudron.

D'autre part, dans notre cas, il existait des mitoses indiscutables (voir photographie).

On voit donc combien le diagnostic peut rester hésitant entre leucose aiguë et réaction leucémoïde ; cependant, dans les cas les plus douteux, les examens ultérieurs permettront d'être fixés : dans une leucose aiguë l'aspect reste exactement le même ; dans une réaction leucémoïde au contraire les éléments deviennent plus mûrs, sont mieux différenciés.

Il n'en reste pas moins vrai qu'une *seule et même figure de myélogramme peut être aussi bien une leucose aiguë qu'une réaction leucémoïde.*

C'est donc dire la nécessité dans certains cas de ne

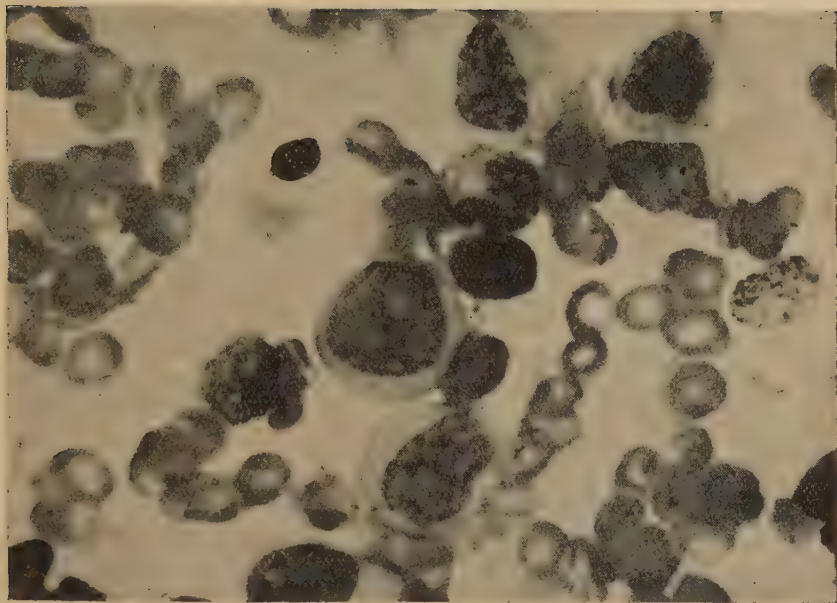


Fig. 3. — Myélogramme au cours d'un syndrome agranulocytaire post-benzolique. Au centre, 2 cellules souches énormes avec nucléoles ; au-dessus 1 plasmocyte, 1 métamyélocyte et 2 myélocytes.

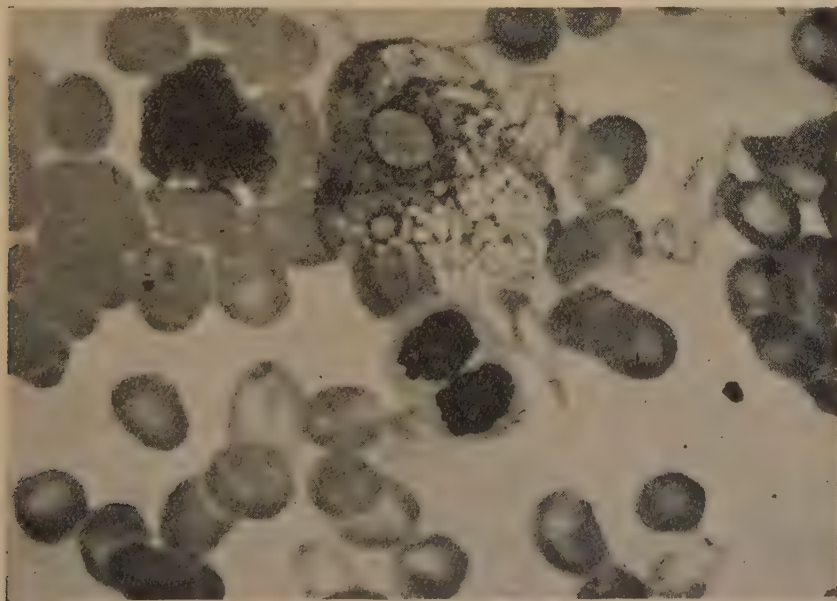


Fig. 4. — Même myélogramme à cellule en mitose.

trancher qu'après l'examen complet des viscères, en particulier de la rate et des ganglions.

Ainsi donc le myélogramme malgré les avantages considérables qu'il présente se montre cependant un certain nombre de fois insuffisant.

Contrastant avec cette hyperplasie de la lignée myéloïde, les mégacariocytes manquent souvent (obs. 10).

3° Formes avec moelle apparemment normale :

La première observation de moelle sensiblement normale au cours d'une agranulocytose a été rapportée par DAVID en 1925. Dans un cas qui s'était terminé par la mort, cet auteur avait été surpris de constater la présence de nombreux myéloblastes, myélocytes et même polynucléaires neutrophiles dans la moelle osseuse. Depuis, d'autres observations superposables ont été publiées au cours d'agranulocytoses pures (DAMESHEK et INGALL, ZIKOWSKI, FITZ-HUGHES et KRUMBHAAR).

Ces formes sont généralement mais non toujours — nous venons de le voir — des formes bénignes et correspondent fréquemment à des formes frustes de l'agranulocytose.

En réalité, cet aspect normal de la moelle ne signifie pas qu'il s'agit d'une moelle non pathologique ; il est possible que les éléments cellulaires subissent des altérations d'ordre physico-chimique, tout en

gardant pendant un certain temps un aspect morphologique normal. Pour NÄEGELI, le noyau se modifierait tout au début, puis secondairement les granulations des polynucléaires disparaîtraient. D'autres part, pour ROHR, une étude très attentive de la moelle montrerait toujours quelques modifications plus ou moins nettes. C'est ainsi que la proportion des polynucléaires jeunes (polynucléaires en bâtonnets) serait diminuée, alors que la proportion des métamyélocytes et des myélocytes mûrs augmenterait. Dans ces formes, en outre, existe un nombre anormalement élevé de polynucléaires ou de métamyélocytes éosinophiles ; leur présence est, nous l'avons déjà dit, un bon élément de pronostic.

4^o La moelle osseuse au cours de l'agranulocytose expérimentale

ROHR a rapporté l'observation curieuse d'un cas d'agranulocytose pour ainsi dire expérimentale ; il s'agissait d'une agranulocytose par amydropyrine qui avait évolué vers la guérison. L'absorption de nouvelles doses infimes de pyramidon (0 gr. 30 en 3 fois) reproduisit expérimentalement l'agranulocytose. 6 heures après l'ingestion, le malade était pris de frissons et 24 heures après, le chiffre des globules blancs jusqu'alors normal tombait à 4.100 globules blancs avec 2 % de polyneutrophiles. 3, 4 jours après, la formule sanguine redevenait normale. La ponction sternale pratiquée quelques heures après

l'ingestion du pyramidon montrait une diminution des polynucléaires qui tombait de 35 à 40,5 % avec une augmentation du nombre des myélocytes mûrs et des métamyélocytes. Quelques jours après, la moelle avait repris un aspect tout à fait normal.

Cette reproduction de l'agranulocytose a été faite à 2 reprises ; mais cette sensibilité paraissait élective puisque l'absorption d'un autre produit comme le Pyrifer (pyréthane ?) entraînait au contraire une élévation des leucocytes à 41.900 globules blancs avec 84 % de polyneutrophiles.

Nous verrons plus loin les conclusions tirées par l'auteur à propos de ce cas.

5° Agranulocytose et système réticulo-endothélial

Nous abordons là un des chapitres les plus discutés de la pathologie sanguine. Depuis de nombreuses années, certains auteurs et en France SABRAZES insistaient sur l'hyperplasie du tissu réticulo-endothélial au cours des agranulocytoses. Pour ces auteurs en effet, il existerait très souvent tant dans le sang que dans la moelle osseuse, d'un sujet atteint d'agranulocytose une proportion beaucoup plus élevée que normalement de monocytes. Pour eux, le monocyte étant considéré comme l'élément libre du système réticulo-endothélial, il y aurait dans cette affection, hyperplasie de ce système et on a pu écrire que l'agranulocytose n'était qu'une réticulose aiguë.

Pour de RENZI et GALLONE, il y aurait un certain antagonisme entre le tissu myéloïde et le tissu réticulo-endothélial ; de sorte que l'hyperplasie de ce dernier tissu entraînerait, corollairement, une atteinte de la lignée granulocytaire.

Pour d'autres au contraire, le nombre important des monocytes dans la moelle osseuse tient à ce que souvent cet élément est confondu avec certaines formes atypiques de leucoblastes ; comme le dit MAS J MAGRO dans une étude récente, le leucoblaste monocyoïde présente un noyau à chromatine non uniforme, à aspect lacunaire et dépourvu de nucléoles ; le cytoplasme a perdu toute basophilie, il peut même présenter une coloration gris ardoisé et contenir quelques fines granulations ; il est alors très difficile de le distinguer du monocyte vrai. Ainsi donc, devant ces remarques, on comprend qu'un très gros pourcentage de soi-disant monocytes dans le myélogramme, fasse étiqueter l'observation suivant les auteurs tantôt comme une leucose aiguë myéloïde, tantôt comme une réticulose aiguë, ou mieux une leucémie à monocytes (MERKLEN et WOLFF).

Ces discussions peuvent paraître un peu byzantines si l'on rattache comme NAEGELI et ROHR le monocyte à la lignée myéloïde. Pour eux en effet, la réaction aux oxydases serait positive au niveau du monocyte et ceci leur paraît être un argument péremptoire.

A côté du monocyte, on peut trouver au cours des agranulocytoses, de grands éléments à noyau ova-

laire, spongieux, à cytoplasme basophile, de forme amiboïde. Ces cellules correspondent à celles décrites par FERRATA sous le nom d'hémoïstiblastes et dépendraient également du tissu réticulo-endothélial : elles représenteraient la cellule mésenchymateuse originelle à partir de laquelle les éléments blancs et rouges se différencient.

D'autres auteurs considèrent ces éléments comme des monoblastes. NAEGELI dit qu'il s'agit fréquemment d'artifice de préparation et que les éléments d'existence indiscutable ne sont autres que des leucoblastes monocytoïdes.

Enfin, dans un grand nombre d'observations on insiste sur la proportion importante des plasmocytes ; ces plasmocytes seraient également le témoin pour certains d'une hyperplasie de ce système réticulo-endothélial ; on note également des noyaux de cellules plasmatiques.

6° Agranulocytose et érythropoïèse médullaire

a) *Au cours des aplasies médullaires :*

Dans les cas typiques décrits par SCHULTZ, l'érythropoïèse médullaire est normale.

Mais bien souvent l'aplasie médullaire est totale, le myélogramme ne montre que quelques rares hématies nucléées (obs. 1 et 2).

b) *Au cours des hyperplasies médullaires :*

L'érythropoïèse peut être à peu près normale ; mais dans certains cas (obs. 10), l'érythropoïèse peut paraître comparativement diminuée parce qu'il existe en même temps un grand nombre de myéloblastes ; en réalité seul le rapport $\frac{\text{granulocitique}}{\text{érythroblastique}}$ est augmenté.

Ces faits avec érythropoïèse normale et hyperplasie myéloïde coexistant avec un nombre habituel de mégacariocytes, correspondent aux myéloses globales pseudo-aplastiques de DI GUGLIELMO ou encore aux « panmyéloses plastiques » de COHEN.

En résumé, un même tableau clinique, des examens de sang répétés ne peuvent aucunement faire prévoir l'état réel de la réaction médullaire et le diagnostic de la maladie ; c'est donc dire la nécessité de contrôler toujours par un myélogramme le diagnostic d'agranulocytose.

ETUDE BACTÉRIOLOGIQUE DE LA MOELLE
OSSEUSE DANS L'AGRANULOCYTOSE.
LA MÉDULLO-CULTURE

Cette étude est actuellement en voie de renouvellement depuis que MM. DEBRÉ, LAMY, BONNET et BROCA ont montré les avantages que pouvait pré-

senter la médullo-culture sur l'hémoculture. Il est trop tôt à l'heure actuelle pour pouvoir préciser les résultats que peuvent donner de telles recherches. Mais nous-rappellerons les critiques que d'ores et déjà on peut formuler dans l'agranulocytose à propos de cette méthode.

Jusqu'en 1935, l'étude bactériologique de la moelle osseuse ne pouvait se faire qu'après la mort du malade, soit par examen direct, soit par la culture d'un fragment de moelle.

Il suffisait donc de faire cette opération dans des conditions d'asepsie rigoureuse pour éviter la pullulation des germes de putréfaction qui auraient faussé les résultats.

C'est ainsi que MM. LEMIERRE, LAPORTE, BROCARD, FRUMUSAN signalent que dans 7 cas de septicémie vérifiés par l'hémoculture ils ont obtenu par ensemencement de la moelle prélevée post-mortem 7 résultats positifs au même microbe que celui isolé par l'hémoculture.

Dans l'agranulocytose des microbes divers ont été signalés dans la moelle osseuse, tant sur les coupes que sur les frottis, par quelques auteurs, ZADEK, SOEBORG, OHLSEN ; ces « embolies bacillaires » sont d'ailleurs beaucoup plus rarement signalées au niveau de la moelle que dans les autres viscères ; ces microbes forment souvent des amas compacts oblitérant les vaisseaux. Les microbes isolés sont le plus souvent le *streptocoque* (ZIKOWSKI, LEMIERRE et ses élèves DYKE et FRANCK).

Pour LEMIERRE, le fait que dans deux cas la moelle était riche en bacilles visibles à l'examen direct, alors que l'hémoculture était négative, leur paraît être un argument de plus à retenir en faveur du rôle étiologique réel du streptocoque dans certaines agranulocytoses. Ce germe donnerait lieu ainsi au niveau de la moelle osseuse à une véritable « ostéomyélite » qui s'exprimerait par une atteinte de tous les éléments granuleux de la moelle.

Que peut-on attendre de la médullo-culture dans l'agranulocytose ? Jusqu'à ce jour, aucune observation, semble-t-il, n'a été publiée avec germe isolé par médullo-culture chez le malade vivant au cours d'une agranulocytose. Cependant, il est une objection capitale qu'on pourra toujours faire et qu'on a déjà faite à l'hémoculture : la valeur d'une telle méthode est considérablement diminuée du fait qu'avec la disparition des polynucléaires tous les germes saprophytes de l'organisme peuvent coloniser librement tant au niveau des muqueuses bucco-pharyngées qu'au niveau des viscères, de la peau, du sang et de la moelle osseuse. Ces remarques valent d'ailleurs autant dans la leucémie aiguë que dans l'agranulocytose. Le germe isolé est donc bien souvent un agent d'infection secondaire.

Ainsi croyons-nous que seules les médullo-cultures positives très précocement peuvent avoir une réelle valeur. Cette valeur sera d'autant plus grande que ce germe est plus rarement rencontré parmi les

germes d'infection secondaire (méningocoques par exemple).

Sinon, la médullo-culture qui dans les septicémies peut donner des résultats intéressants, verra son importance contestée au cours de l'agranulocytose.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'AGRANULOCYTOSE EN DEHORS DE LA MOELLE OSSEUSE

1° LA RATE

La rate n'est pas hypertrophiée, c'est là semble-t-il, un caractère très important ; cependant dans la statistique de HUEBER dans 26 cas sur 79, la rate aurait été augmentée de volume.

La splénomégalie étant un caractère nettement atypique dans cette affection, nous nous demandons si dans les cas collationnés par HUEBER il n'y avait pas un certain nombre de leucoses à forme aleucémique publiées par les auteurs sous le nom d'agranulocytose.

EXAMEN MICROSCOPIQUE : cette étude a été faite plus particulièrement par PETRI, SCHAEFER, BASCH et ZADEK.

La rate n'est pas une moelle d'infection banale ; dans la règle on peut trouver des nappes hémorragiques, parfois de petits foyers de nécrose, en pleine pulpe rouge (SCHAEFER). On a noté également une surcharge sidérosique dans une observation de SABBRAZES. En tout cas, les éléments granuleux n'existent pas.

Il n'y a pas de correspondance exacte entre les as-

pects divers présentés par la moelle osseuse au cours de l'agranulocytose et les lésions spléniques rencontrées. Souvent alors que la moelle est riche en éléments granuleux déjà différenciés, la pulpe splénique ne contient encore aucun polynucléaire.

Dans d'autres cas, où il est constaté dans la moelle osseuse un certain nombre de cellules jeunes, ces dernières sont retrouvées quelquefois dans la rate, mais il n'y a pas de métaplasie leucémique.

Enfin, on peut assister à une transformation myéloïde soit partielle (cas de ZADEK, HIRSCH), soit totale (obs. 10) de la rate. Dans notre observation en effet, malgré le poids normal de cet organe (120 grs.) l'architecture splénique était profondément modifiée ; les corpuscules de Malpighi peu nombreux étaient comme atrophiés ; par contre il existait une hyperplasie très accentuée des cordons de Billroth avec une infiltration cellulaire diffuse de toute la pulpe rouge. Les éléments étaient constitués par des cellules jeunes, par quelques myélocytes et globules rouges nucléés ; il existait en outre quelques macrophages.

Peut-on conclure de la transformation myéloïde de la rate qu'il s'agit fatalement d'une leucose. Bien que ce soit là un gros argument, il nous faut signaler cependant que la transformation myéloïde de la rate peut se rencontrer dans des circonstances nombreuses ; elle peut être partiellement notée après la digestion (CIACCIO et PIZINI), après l'irradiation aux rayons X (ZIEGLER).

Dans ces dernières années, on a insisté sur l'hyperplasie du tissu endothélial de la rate au cours de l'agranulocytose. De fait, dans une observation de SABBRAZES, la ponction de rate a ramené de nombreux éléments blancs dont beaucoup de monocytes et de cellules monocytoïdes histiocytaires.

2° LES GANGLIONS

Ils ne sont nullement modifiés ; leur architecture est normale, exceptionnellement on a pu citer une atrophie des centres germinatifs, une hyperplasie de la trame réticulaire.

3° LE FOIE

Il présente souvent des lésions banales : dégénérescence graisseuse (obs. 10) ; parfois quelques petites infiltrations lymphocytaires périportales.

4° LES ULCÉRATIONS BUCCO-PHARYNGÉES

Tout autour du foyer nécrotique existe une zone fourmillant en bactéries les plus diverses et en cellules faites uniquement de lymphocytes et de plasmocytes ; là encore pas de polynucléaires. Les microbes se développent donc dans la zone sous-jacente à l'ulcération, d'où diffusion des lésions.

Des ulcérations peuvent se voir également sur l'iléon au niveau des plaques de Peyer, plus rarement sur l'estomac, le cœcum, le côlon.

Au niveau de la peau, le derme papillaire et sous-papillaire présente des infiltrats en nappes et en coulées avec cellules à gros noyaux, pauvres en chromatine et à protoplasme fortement coloré. On note des foyers de nécrose ; il n'y a pas de diapédèse.

En somme, les caractères généraux des lésions rencontrées dans l'agranulocytose en dehors de celles de la moelle osseuse, peuvent se résumer ainsi : (CHALIER, MARTIN NAUSSAC).

1^o absence des granulocytes dans tous les domaines ;

2^o absence de suppuration ;

3^o présence de nécrose viscérale disséminée ;

4^o prolifération du tissu réticulo-endothélial ;

5^o hyperplasie lymphocytaire avec infiltrats lymphoïdes ;

6^o présence d'embolies bactériennes, avec abondance de microbes dans les viscères où ils forment des amas compacts oblitérant les vaisseaux.

PRONOSTIC

Il est toujours très difficile de porter un pronostic dans les agranulocytoses ; il est des cas en apparence désespérés qui se sont terminés par la guérison. Dans ce chapitre, nous voulons voir surtout si des éléments de pronostic peuvent être tirés de l'examen du myélogramme, puisque la clinique et les signes hématologiques sont souvent déficients.

1° Données fournies par le myélogramme

Il semble qu'aucune règle absolue ne puisse être formulée, car nombreux sont les cas où le pronostic porté serait contredit par les faits.

Dès 1925, quand DAVID rapportait un cas d'aleucie hémorragique à évolution mortelle alors que la moelle était à peu près normale, on pouvait prévoir à l'avance que le myélogramme ne permettrait pas non plus d'établir un pronostic toujours exact.

Cependant le myélogramme fournit un certain nombre de données importantes.

1° Quand la moelle est dépourvue de granulocytes, par conséquent quand il y a une aplasie mé-

dullaire partielle, à plus forte raison quand elle est totale, le pronostic est à peu près fatal.

2^o Une moelle riche en éléments cellulaires différenciés, riche en métamyélocytes et en myélocytes mûrs, moelle dans laquelle l'érythropoïèse est encore conservée, doit permettre de porter un pronostic favorable ; la présence de myélocytes et de métamyélocytes éosinophiles (obs. 8) constitue encore le meilleur élément de pronostic.

3^o Plus les formes cellulaires rencontrées au niveau de la moelle seront moins différenciées, plus le pronostic doit demeurer réservé. Une moelle riche en myéloblastes correspond aux formes particulièrement graves de la maladie. Cependant, même dans ces cas, la guérison a pu survenir. Ce sont les formes dites avec réaction leucémoïde. Si à 2 examens successifs les éléments rencontrés ne sont pas devenus plus mûrs, le pronostic le plus grave peut être porté. Si au contraire les éléments se sont différenciés en myélocytes et métamyélocytes le pronostic est plutôt favorable.

4^o Un seul examen de la moelle osseuse d'autre part ne donne pas toujours de renseignements suffisants. JAFFÉ, FITZ HUGH et KRUMBHAAR insistent sur ce fait que la moelle sternale diffère bien souvent de la moelle costale ou de la moelle vertébrale. Bien plus, au niveau d'un même os il peut y avoir des plages pauvres en éléments à côté d'îlots hyperplasiques. Les réactions au niveau de la moelle sont donc souvent partielles, locales. On ne peut donc toujours

conclure du fait qu'un myélogramme est pauvre en éléments que la moelle est en état d'aplasie complète.

Ces remarques n'enlèvent rien à la valeur de la ponction sternale, mais elles montrent qu'il est bon dans un certain nombre de cas de faire quelques réserves sur les données du myélogramme; ainsi s'expliquent peut-être certaines évolutions cliniques paradoxales contrastant avec le pronostic tiré du myélogramme.

2° Données fournies par les examens de sang

Si les données du myélogramme ne permettent pas toujours de porter un pronostic très sûr, les examens hématologiques prêtent encore davantage à l'erreur. Un malade de ROHR a guéri après avoir présenté 280 globules blancs par mm^3 à son entrée à l'hôpital avec une absence totale de polynucléaires dans la formule.

Cependant, l'élévation progressive du nombre de leucocytes en même temps qu'apparaissent dans la formule des métamyélocytes éosinophiles, puis des polynucléaires éosinophiles, constitue un bon élément de pronostic.

L'apparition d'une brusque leucocytose qui peut atteindre jusqu'à 100.000 globules blancs rend parfois le pronostic très délicat. S'agit-il de réactions leucémoïdes ou de leucémies aiguës; sans doute la clinique permet-elle de trancher, mais cependant cer-

taines leucémies aiguës peuvent s'accompagner également d'une rémission des symptômes.

Ainsi donc, si le myélogramme ne permet de porter dans un certain nombre de cas un pronostic sûr, du moins donnera-t-il des renseignements plus importants que les examens de sang ; c'est donc dire que son étude ne doit pas être négligée.

LE DIAGNOSTIC DES AGRANULOCYTOSES

On peut dire sans exagération que le myélogramme a complètement transformé le diagnostic des Agranulocytoses sanguines. Il a permis de vérifier sur une grande échelle ce que les travaux des anciens hématologistes avaient déjà fait connaître, à savoir le contraste entre l'état du sang périphérique et celui de la moelle osseuse.

Ainsi a-t-on pu se rendre compte de la fréquence des leucoses aiguës à forme aleucémique masquées derrière une granulopénie apparente ; ainsi a-t-on pu mieux dissocier des faits qui se rapprochent des anémies aplastiques.

L'aspect de l'angine, l'état toxi-infetieux peuvent en imposer pour une diphtérie maligne ; en réalité dans l'agranulocytose il n'y a pas de fausses membranes, mais une nécrose de la muqueuse. Les ganglions sont moins hypertrophiés que dans la diphtérie ; il n'y a pas de coryza.

L'examen de sang lèvera tous les doutes, bien qu'on ait pu signaler, nous l'avons déjà dit, des agranulocytoses à bacilles de Löffler.

Les angines lympho-monocytaires, se distinguent

facilement de l'agranulocytose ; l'état général est bien meilleur, contrairement à l'agranulocytose ; elle atteint surtout les enfants. Cependant, l'angine peut quelquefois être nécrotique, mais il existe généralement une leucocytose et si le pourcentage des polynucléaires est abaissé, leur nombre absolu est sensiblement normal.

On a signalé cependant, des angines à monocytes avec leucopénie ; la ponction sternale lèvera en tout cas tous les doutes ; elle est normale en cas d'angine à monocytes.

Les autres mononucléoses infectieuses (variole, varicelle) ne prêtent pas longtemps à confusion.

L'anémie aplastique rappelle l'agranulocytose, car elle s'accompagne de leucopénie avec neutropénie ; mais elle a une évolution essentiellement chronique ; le myélogramme révèle l'absence de toute érythropoïèse (disparition des érythroblastes et des hématies nucléées) ; par contre, il existe un certain pourcentage de polynucléaires et de myélocytes granuleux.

Ce n'est que tardivement, quand elle évolue vers l'aleucie, que la lignée granulocytaire est touchée au cours de l'anémie aplastique.

A vrai dire une seule maladie peut simuler en tous points l'agranulocytose : c'est la leucose aiguë et plus particulièrement la leucose aiguë aleucémique.

La clinique : ne permet pas de trancher. En effet, les phénomènes bucco-pharyngés peuvent se rencontrer aussi bien dans l'agranulocytose que dans ces leucoses (voir obs. 15). La présence d'adénopathies

périphériques, la splénomégalie sont des signes classiques de leucémie ; mais dès 1909, NAEGELI signalait que ces signes étaient inconstants. De fait, ils manquent dans un certain nombre d'observations de leucoses aiguës (BICKEL et OPITZ ; BOULIN, COSTE UHRY, ANTONELLI ; notre obs. 15).

Les examens de sang : ne peuvent pas davantage trancher le diagnostic, car souvent il existe dans ces leucoses une grosse leucopénie et les cellules souches sont tellement atypiques qu'on les range soit parmi les lymphocytes, soit parmi les moyens mononucléaires, soit encore parmi les monocytes.

Au bout d'un certain temps cependant ces leucoses donnent lieu à l'apparition d'une brusque leucocytose avec apparition dans le sang de cellules souches absolument typiques, mais ceci est souvent très tardif et d'autre part des éléments jeunes peuvent apparaître, nous l'avons vu, au cours des agranulocytoses.

Le myélogramme : permet de trancher bien des cas douteux ; quand il révèle une nappe souvent épaisse de cellules souches avec leurs nucléoles visibles et leur cytoplasme agranuleux, il n'y a aucun doute.

Mais dans d'autres cas, il y a bien des difficultés d'interprétation. La notion d'agranulocytose plasmatique vient en effet compliquer le problème. Nous ne reprendrons pas ici, les signes différentiels que nous avons donnés entre réactions leucémoïdes et leucoses aiguës. Nous ne ferons que les citer.

1^o Dans les réactions leucémoïdes ;

a) la moelle est plus pauvre en éléments ;

b) l'hiatus leucémique n'existe pas ;

c) il n'y a pas d'atypie cellulaire : le myéloblaste conserve son aspect normal.

d) Il n'y a pas de figure de mitose (SABRAZES) et sur 2 myélogrammes successifs on voit que les éléments se sont différenciés dans l'agranulocytose alors qu'ils sont toujours embryonnaires dans les leucoses.

Mais ces signes, répétons-le, ne sont pas absolument constants, ne permettent pas absolument de trancher. Si la ponction sternale a une importance capitale, elle a aussi ses limites. *Une même figure de myélogramme peut être aussi bien une leucose aiguë qu'une agranulocytose qui se répare.*

Ceci n'a pas que la valeur d'une discussion théorique, une réaction leucémoïde peut être transitoire et être de pronostic favorable ; c'est évidemment l'inverse dans les leucoses.

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'AGRANULOCYTOSE

C'est certes le problème le plus obscur de ces affections ; le myélogramme peut-il donc en quelque mesure apporter des données nouvelles sur la physiopathologie de cette dernière ; nous ne le croyons pas. Il précise un certain nombre de données, mais il ne peut suffire à expliquer le *primum movens* de la maladie.

Nous résumerons brièvement les théories en présence.

Nous étudierons successivement : 1^o la physiopathologie des symptômes ; 2^o celle de la maladie.

I. — PHYSIO-PATHOLOGIE DES SYMPTÔMES

Personne n'admet plus actuellement l'opinion de FRIEDMANN qui considérerait l'angine comme la cause de la maladie et comme la porte d'entrée du virus. Actuellement tous les auteurs sont d'accord sur ce point : la disparition des granulocytes de l'organisme enlève par là-même à ce dernier ses moyens de défense. Elle permet à l'infection de se développer, d'où l'apparition des signes nécrotiques, de la fièvre,

et la possibilité d'obtenir des hémocultures positives dans un certain nombre de cas.

Cette interprétation est confirmée par les signes rencontrés dans la leucémie aiguë où les symptômes buco-pharyngés comme la fièvre présentent les mêmes caractères que l'agranulocytose.

II. — PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA MALADIE

On a discuté :

1^o Sur le siège du trouble fonctionnel de la maladie ;

2^o sur le mode de déclenchement de ces troubles.

A. — SIÈGE DU TROUBLE FONCTIONNEL DE LA MALADIE

1^o Certains auteurs ont soulevé l'hypothèse que les polynucléaires pouvaient être lysés dans le sang humain, puisque dans quelques cas, la moelle est riche en éléments différenciés, et contraste avec la neutropénie du sang périphérique.

Or le sérum de ces malades n'exerce aucune action lytique vis-à-vis des globules blancs d'un sujet normal (Expérience de ROBERTS et KRACKE).

D'autre part, le plus souvent l'atteinte médullaire est évidente.

2^o *Il y a une répartition anormale des leucocytes dans l'organisme.*

Pour DAVID et KRACKE, KASTLİN, il y aurait un barrage dans certains cas au niveau de la moelle osseuse et les éléments adultes ne pourraient ainsi plus passer dans la circulation.

Cette hypothèse ne peut suffire à tout expliquer et, DAVID l'admettait lui-même puisqu'il y a des cas avec aplasie médullaire réelle de la lignée granulocytaire ; d'autre part, ROHR a montré qu'il existe toujours des modifications discrètes de la moelle, mais qui pouvaient passer inaperçues à une époque où on avait moins l'habitude de la myélographie.

3^o Ainsi donc, le siège du trouble fonctionnel est médullaire ; tout se passe donc comme s'il y avait une sidération de cette moelle.

Comment expliquer les hyperplasies médullaires qu'on peut observer ? Il est probable qu'à cette phase de sidération fait suite une phase de réaction. Dans tous les cas, où la moelle est riche en éléments cellulaires, on constate que plus les éléments rencontrés sont jeunes, plus la maladie est grave. Ainsi certains auteurs, FITZ-HUGHES, ROHR sont arrivés à la conception suivante : le trouble fonctionnel responsable de la disparition des polynucléaires est un trouble de croissance, un trouble de maturation cellulaire. Moins l'affection sera grave, moins ce trouble de la maturation sera marqué et c'est ainsi que dans les formes bénignes de l'agranulocytose les éléments médullaires se différencient jusqu'au stade de métamyélocyte, mais ne peuvent donner de formes adultes. Dans les cas plus graves, la différenciation

s'arrête aux promyélocytes et parfois même les cellules ne peuvent dépasser le stade myéloblastique.

Voilà donc la conception actuelle de la physio-pathologie de l'agranulocytose.

D'autres problèmes peuvent se poser devant cette curieuse affection; ils ont trait surtout à la notion du seuil d'élimination médullaire. Pourquoi dans certains cas, comme dans les leucémies aiguës les éléments indifférenciés peuvent-ils apparaître dans la circulation alors que dans d'autres ils sont retenus par la moelle? C'est évidemment un point très obscur; certains auteurs font intervenir le pH sanguin: d'autres, des phénomènes de tension superficielle qui dépend elle-même de la saturation en ions H des éléments ou de leur potentiel d'oxydo-réduction (WURMSER).

Conception de Rohr: pour ROHR, les éléments blancs ne pourraient quitter la moelle que lorsqu'ils sont adultes et cela même dans les cas pathologiques. Pour lui, la moelle constitue « un système sanguin fermé » d'où seuls les éléments adultes peuvent sortir par diapédèse. Par contre, les éléments indifférenciés qu'on peut rencontrer dans la circulation ne seraient pas d'origine médullaire; ils proviendraient de la rate ou des autres viscères qui formeraient un « système sanguin ouvert ». Pour cet auteur, tant que le processus leucosique n'atteint que la moelle osseuse la leucose ne peut être qu'aleucémique; quand ce processus aura gagné tous les viscères, les éléments jeunes apparaîtront dans le sang; ainsi donc toutes les leucémies passeraient par un long stade de cryptoleucémie.

B. — CAUSES DE DÉCLENCHEMENT DES TROUBLES

1^o 2 théories prétendent expliquer le déclenchement des troubles observés : 1^o la théorie infectieuse pure ; 2^o la théorie de la prédisposition individuelle et de l'infection surajoutée ; 3^o la théorie du choc humoral.

1^o *La théorie infectieuse* : c'est celle de SCHULTZ ; pour lui, l'agranulocytose est due à une sidération médullaire par un virus inconnu et survient chez un individu sain n'ayant aucune prédisposition particulière.

D'autres auteurs comme ZIKOWSKI en font une affection à streptocoques ; si la destruction ne s'étend pas aux 3 lignées cellulaires, c'est que l'érythroblaste est plus résistant que le polynucléaire ; d'autre part les hématies ont une durée de vie plus longue que les globules blancs, d'où l'absence d'anémie dans les affections à évolution écourtée.

2^o *La théorie de la prédisposition particulière* : dès les premières observations, un certain nombre d'auteurs comme ZADEK, ROTTER, puis DAVID, STERNBERG insistaient sur le terrain particulier que présentaient ces malades. Pour eux l'affection était certes une septicémie, mais une septicémie apparaissant chez des sujets à moelle fragilisée.

La connaissance des agranulocytoses toxiques et post-chimiothérapiques allait être la meilleure preuve de la nécessité d'une prédisposition individuelle soit

héréditaire soit acquise pour qu'une agranulocytose puisse s'installer.

3^o *La théorie du choc humoral* : elle apparaît comme particulièrement nette au cours des agranulocytoses post-chimio-thérapiques que nous allons maintenant étudier.

Les conditions d'apparition des agranulocytoses au cours d'un traitement par les arsenbenozènes, par les sels d'or, par le dinitrophénol, par l'amidopyrine permettent d'arriver aux constatations suivantes.

Ces accidents surviennent pour des doses thérapeutiques parfois infimes, admirablement supportées par d'autres sujets. Ce sont des accidents imprévisibles, individuels.

Par conséquent, ces agranulocytoses n'apparaissent que chez certains sujets présentant une débilité congénitale ou acquise de la moelle osseuse, un « sol hématique » (P. E. WEILL). Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Par contre, il est parfois difficile de faire la preuve de l'existence de ce terrain particulier. P. E. WEILL a remarqué à plusieurs reprises chez ces malades la présence d'une achylie gastrique ; ce signe est-il général ?

Mais une étude plus attentive des faits montre que les agranulocytoses surviennent dans trois circonstances :

1^o dans quelques cas, après la première injection de novarsenobenzol (deux cas publiés par GROEN et GELDERMANN) ou après deux injections de doses faibles de crisalbine (obs. 11 de BRAILLON), (obs. de RHEINHEIMER et SMITH).

2^o Dans d'autres cas, à la reprise du traitement, à la 2^e ou 3^e série, que l'interruption ait été brève ou prolongée ; souvent entre la 4^e et la 8^e piqûre pour des doses allant de 0 gr. 30 à 0,90 ; en général, c'est de deux à trois semaines après le début de la nouvelle série que les troubles apparaissent.

3^o Enfin dans quelques cas, plus rares à vrai dire, un même sujet fait une agranulocytose récidivante pour deux produits différents (obs. d'OLSEN H. ARVAD où un malade fait une agranulocytose après pyramidon et deux ans, après une agranulocytose après sanocrysine).

Comment interpréter tous ces faits ?

Trois théories ont été formulées :

1^o il s'agirait d'intoxication ;

2^o il s'agirait d'accidents par biotropisme (MILIAN) ;

3^o il s'agirait d'intolérance (TZANCK).

1^o *Il s'agirait d'accidents toxiques.* Une simple revue attentive des faits suffit à éliminer l'intoxication. Comme le dit notre Maître, M. TZANCK, les accidents toxiques apparaissent chez tous les sujets et sont identiques pour une même substance ; ils sont proportionnels aux doses et ne font jamais défaut pour une dose donnée ; ce sont donc essentiellement des accidents *collectifs*, prévisibles pour une même dose.

Or le propre des agranulocytoses post-chimio-thérapiques c'est d'être imprévisibles, survenant pour des doses très éloignées de la dose toxique ; ce sont avant tout des accidents *individuels*.

2^o *Il s'agit d'accidents par biotropisme.* La notion de biotropisme est maintenant trop connue pour qu'il soit nécessaire d'en donner une définition. L'exaltation de virulence de germes microbiens déclenchée par les agents chimiques utilisés est une hypothèse qu'il est très difficile de vérifier, car 1^o bien souvent les hémocultures sont négatives ou quand, par hasard, elles sont positives, elles sont loin d'avoir toujours une valeur réelle, 2^o l'allure hautement infectieuse de la maladie est due essentiellement à la disparition des granulocytes ; elle existe également dans les leucémies aiguës où le biotropisme s'explique plus mal, 3^o on se demande enfin pourquoi les accidents surviendraient souvent à la reprise du traitement. 4^o on ne trouve pas de cas de contagion entre ces malades.

3^o *Il s'agit d'accidents par intolérance.* Cette hypothèse paraît s'appliquer avec beaucoup d'exactitude aux faits rapportés.

L'imprévisibilité des accidents, la diversité des doses déclenchantes qui sont parfois des doses minimales, le fait que ces accidents sont avant tout individuels, survenant chez des individus à terrain prédisposé, permettent de faire entrer ces hémopathies dans le groupe beaucoup plus vaste des accidents par intolérance.

Mais cette intolérance peut présenter des modalités très variables.

1^o Tantôt les accidents surviennent après la pre-

mière ou la deuxième injection seulement du réactogène (novarsenobenzol ou or par exemple); il semble bien s'agir là d'*idiosyncrasie*, la carence médullaire mettant quelques jours pour se manifester cliniquement d'où l'apparition de la maladie, parfois seulement après la 2^e injection.

2^o Tantôt les agranulocytoses surviennent à la reprise du traitement alors qu'une ou deux séries faites avec le même produit avaient été bien supportées. Ces accidents s'apparentent étroitement à certains faits bien connus en dermatologie (érythrodermie post-arsenicale). Ce sont des *accidents par sensibilisation*.

La preuve de cette sensibilisation est fournie par deux belles observations, l'une de ROHR, l'autre de ROCH, de Genève.

Dans les deux cas, il s'agissait d'agranulocytoses par amidopyrine. Après guérison, la seule reprise de doses minimales d'amidopyrine a suffi à déclencher à deux reprises en 24 heures à 48 heures, une véritable agranulocytose expérimentale que ROHR a pu suivre par des examens de sang et des ponctions sternales répétées.

Cette reproduction expérimentale de l'agranulocytose nous rappelle ce qu'en dermatologie on peut obtenir avec les tests cutanés.

BOCK, puis ROHR assimilent ces accidents à des accidents d'anaphylaxie; cependant, comme le dit M. TZANCK, le terme nous paraît impropre. Les accidents anaphylactiques en effet peuvent être repro-

duits expérimentalement chez tous les animaux ; ce sont des accidents collectifs.

2° Seule l'introduction dans l'organisme d'albumines hétérogènes après une injection préparante peut faire apparaître l'anaphylaxie. Or dans l'agranulocytose il ne s'agit que de cristalloïdes ; 3° d'autre part, l'anaphylaxie est un phénomène humoral transmissible d'un individu à un autre (épreuve de l'anaphylaxie passive ou épreuve de PRAUNITZ-KÜSTNER).

Par conséquent, l'anaphylaxie ne peut expliquer les faits rapportés qui paraissent essentiellement liés au terrain, donc individuels et imprévisibles.

Mais de même que dans certaines érythrodermies les accidents d'abord liés *spécifiquement* à un seul réactogène peuvent être déclenchés plus tard par plusieurs corps chimiques (érythrodermie pour le novar et l'or : TZANCK), de même on pourra voir survenir des agranulocytoses déclenchées par des produits différents (obs. d'OLSEN, H. ARVÅD déjà citée).

Il y a dès lors poly-sensibilisation.

Tel est le mécanisme des agranulocytoses par intolérance ; d'autres éléments cliniques permettent d'ailleurs de les rapprocher des accidents plus connus d'intolérance. Ces agranulocytoses sont souvent précédées d'érythèmes, de rashes, d'urticaire parfois et d'arthralgies ; elles sont accompagnées, on le sait, fréquemment d'ictère ; sans doute l'affection ne débute-t-elle pas brutalement au 10^e jour comme dans les accidents cutanés post-chimiothérapiques, mais

il est certain, nous l'avons déjà dit, qu'entre la disparition progressive des granulocytes au niveau de la moelle osseuse et la traduction clinique de ces désordres, il s'écoule quelques jours.

Les diverses considérations pathogéniques que nous venons d'énumérer s'appliquent également à tous les cas rapportés d'anémie aplastique, de purpura, ou d'aleucies hémorragiques post-chimiothérapiques.

De même qu'un réactogène comme l'antipyrine peut déterminer selon les sujets un urticaire, une bulle ou un érythème polymorphe, de même un seul réactogène peut déterminer sur la moelle osseuse tantôt une aplasie de la lignée granulocytaire (agranulocytose), tantôt une aplasie de la série rouge (anémie aplastique), tantôt une disparition des mégacariocytes (purpura hémorragique), souvent enfin, une intrication de ces trois syndromes réalisant une aleucie hémorragique de FRANCK, ou panmyélophthisie.

Ces accidents sont, au niveau de la moelle osseuse, comme certains ictères, au niveau du foie, certaines néphrites, au niveau du rein, certains eczémas ou urticaires, au niveau de la peau, des accidents d'intolérance individuels.

L'analogie est tellement étroite entre ces agranulocytoses et les processus d'intolérance cutanée que nous avons été amené à calquer en quelque sorte notre étude sur ce que nous avons pu voir dans un service de dermatologie durant notre Internat chez

notre Maître M. TZANCK. Nous avons ainsi appris à connaître 3 modalités de l'eczéma : 1^o eczéma idiosyncrasique, donc eczéma inné en quelques sorte vis-à-vis d'une substance donnée ; 2^o eczéma par sensibilisation ; 3^o enfin une forme d'eczéma très particulière apparaissant indépendamment de toute sommation extérieure, dans lequel les tests cutanés demeurent négatifs. Ce sont ces eczémas qu'on appelle eczémas diathésiques et qui alternent si souvent chez le même malade avec des crises d'asthme ou des poussées d'urticaire.

Nous nous sommes donc demandé également si à côté des agranulocytoses par idiosyncrasie ou par sensibilisation, une place à part ne devait pas être réservée aux agranulocytoses sans cause apparente et qui surviendraient également chez des sujets à diathèse arthritique, constituant en somme une sorte d'équivalent de l'asthme ou de l'urticaire.

L'observation de ROCH, nous paraît très instructive en ce sens ; la mère de leur malade était asthmaticque, la sœur de cette dernière présentait une idiosyncrasie à la farine de lin dont le contact provoquait l'apparition d'une urticaire géante. Il est possible donc que chez de tels sujets on assiste à la suite d'une infection X ou à la suite d'un simple déséquilibre humoral à l'apparition d'une agranulocytose cryptogénétique.

Nous n'avons pas à dessein employé le terme de terrain allergique ; l'allergie en effet a été prise dans

tant de sens différents que nous avons quelques scrupules à nous servir d'un tel mot.

De même, à cause du déséquilibre vago-sympathique et des insuffisances endocriniennes souvent complexes et mal définies qui paraissent conditionner ce terrain particulier, pourrait-on parler d'« endosymphathose ». Peu importe le terme d'ailleurs, l'essentiel demeurant de s'entendre sur les faits.

En résumé, ces agranulocytoses surviennent sur un terrain prédisposé ; ce sont donc des accidents imprévisibles, individuels.

PLACE NOSOGRAPHIQUE DE L'AGRANULOCYTOSE

Dès les premières descriptions, les auteurs ont voulu voir dans la maladie de SCHULTZ tantôt une affection autonome, tantôt un syndrome, réalisé par des causes nombreuses, infectieuses ou toxiques. L'allure plus aiguë des accidents suffisait à expliquer l'atteinte élective de la lignée granulocytaire.

La pratique du myélogramme contribue encore à augmenter la proportion des agranulocytoses — syndromes, par rapport aux agranulocytoses-maladies.

En effet, le myélogramme a permis de distraire des granulopénies apparentes, les leucoses à forme aleucémique, qui paraissent avoir été souvent ignorées des observateurs ; certaines anémies aplastiques ; certaines angines à monocytes.

D'autre part, la notion d'agranulocytoses plastiques, complique encore le problème.

Souvent, nous l'avons dit, la moelle, dans cette variété d'agranulocytose peut prendre un aspect leucémoïde.

Puisque l'aspect morphologique peut rapprocher

ainsi agranulocytoses et leucoses aiguës, pourquoi les en séparer ?

Il nous semble cependant que la physio-pathologie de ces 2 affections est différente.

1^o Les divers aspects de la moelle au cours des agranulocytoses montrent que la lésion initiale, primordiale porte sur le polynucléaire adulte ; ce n'est que lorsque l'affection est très grave que les formes moins évoluées de granulocytes sont lysées à leur tour.

Ainsi, si l'on peut dire, l'atteinte se fait bien de *la surface à la profondeur*.

2^o C'est exactement l'inverse dans les leucoses. Le *primum movens* de l'affection tient à ce fait que la cellule souche perd son potentiel de différenciation ; il n'y a pas de formes plus évoluées, parce que la moelle est incapable d'en produire ; l'atteinte ici se fait de *la profondeur à la surface*.

Ainsi donc les agranulocytoses plastiques doivent garder leur individualité. D'ailleurs, les lésions histologiques des divers viscères sont différentes de celles des leucoses.

Comment expliquer alors les agranulocytoses suivies de leucémies aiguës ?

Deux interprétations peuvent en être données.

a) dans certains cas, il peut s'agir de leucoses aiguës leucopéniques, camouflées pendant plusieurs mois derrière une agranulocytose.

b) Dans d'autres cas, il s'agit de vraies agranulocytoses ; mais, à la phase d'inhibition médullaire, a

fait suite une phase proliférative. Celle-ci, dans des conditions X et par suite d'une prédisposition individuelle certaine, a pu dépasser son but, n'a pas été freinée, et, par métaplasie cellulaire donne lieu alors à un processus de leucose.

Tels nous paraissent être schématiquement résumés les rapports des agranulocytoses et des leucoses.

On voit donc que ces 2 affections sont cependant distinctes.

OBSERVATIONS

1^o Formes avec aplasie médullaire

OBSERVATION I

A. H..., âgée de 49 ans, entre à l'Hôpital le 12 avril 1937 ; elle est employée dans une usine de caoutchouc depuis 19 ans. Elle se sert de benzine qui est un dissolvant de la colle. Les premiers troubles présentés par la malade remontent à décembre 1936 ; à cette époque apparition d'une asthénie croissante avec fièvre oscillant autour de 39°. Au début d'avril 1937, apparition de gingivorrhagies et d'ecchymoses spontanées.

A l'examen pâleur de la peau et des muqueuses ; pas d'angine mais gingivite ; ecchymoses sur les jambes et sur les avant-bras. Les réflexes rotuliens sont abolis. La numération globulaire donne les résultats suivants :

G. R.	580.000
G. B.	1.000
Hémoglobine.....	25 %

On fait plusieurs transfusions, mais l'état général va en s'aggravant. De nouvelles numérations montrent les chiffres suivants :

G. R.	1.600.000
G. B.	2.400
Polyneutro	8
Eosinophiles	2
Basophiles	2
Petits lymphocytes	40
Grands lymphocytes	46
Monocytes	2

Le temps de saignement est de 7 minutes, le temps de coagulation est de 22 minutes, le signe du lacet est positif.

Le *myélogramme* est très pauvre en éléments ; la numération est impossible, on trouve quelques rares hématies nucléées, quelques rares myélocytes et plasmocytes ; il n'y a plus de mégacariocytes. On trouve sur toute la lame 2 polynucléaires.

L'évolution s'est faite progressivement vers la mort en trois semaines.

En résumé, aleucie hémorragique, d'origine benzolique avec aplasie médullaire complète.

OBSERVATION 2

J. C., âgée de 39 ans est admise le 27 mai 1936 dans le service du Dr TZANCK pour une ménorrhagie prolongée.

Cette malade est tuberculeuse depuis 12 ans et a déjà subi en mai 1935 une série d'injections de 0 gr. 10 d'allochrysine à raison d'une par semaine ; de mai 1935 jusqu'à mai 1936, ce traitement est continué au même rythme en dehors d'une interruption de 15 jours environ.

La quantité d'allochrysine injectée depuis 1 an est de 5 grammes.

Depuis la première quinzaine de mai, cette malade se plaint d'asthénie, de dyspnée, puis bientôt apparaissent une éruption purpurique au niveau des membres inférieurs en même temps que des gingivorrhagies.

Le 18 mai, les règles débutent abondamment et jusqu'à son entrée à l'hôpital les ménorrhagies sont rebelles à toutes les thérapeutiques.

L'examen permet de noter l'absence d'angine ulcéro-nécrotique ; un foie normal.

La rate n'est pas perceptible.

Il n'y a pas d'adénopathies périphériques.

La température est à 37°6.

L'examen de sang donne les résultats suivants :

G. R.	1.230.000
Leucocytes	1.800
Plaquettes	48.000

Formule leucocytaire :

Poly neutro	40
» éosino	3
» baso	1
Petits lymphocytes	39
Moyens »	5
Grands »	8
Monocytes	4

Le myélogramme : donne les résultats suivants :

Poly-neutro	17
» éosino	1
Petits lymphocytes	59
Moyens »	9
Grands »	4
Monocytes	2
Métamyélocytes neutro	7
Myélocyte neutro	1

Il n'y a aucune hématie nucléée.

L'évolution se fait vers l'aggravation progressive des symptômes.

La température s'est élevée et la fièvre est à 40°. Des transfusions répétées ne donnent aucun résultat.

Le dernier examen de sang donne les chiffres suivants :

G. R.	520.000
G. B.	200
Leucocyte dans l'ensemble de la cellule ...	1
Plaquettes	40.000

Temps de saignement très prolongé dépassant 40 minutes.
Temps de coagulation 25 minutes ; la coagulation est de type plasmatique avec irrétractilité du caillot.

En résumé, anémie aplastique *post-aurique* qui a évolué vers l'aleucie avec agranulocytose secondaire ; le myélogramme montre encore des polynucléaires, alors qu'il n'y a plus d'hématies nucléées.

OBSERVATION 3

Syndrome agranulocytaire aurique (Publiée par MALLARMÉ).

M^{me} B... entre à l'hôpital mourante, présentant le tableau typique de l'anémo-aleucie hémorragique : hémorragies profuses, buccale, nasale ; purpura ; stomatite ; anémie profonde.

Antécédents. — Atteinte de rhumatisme chronique M^{me} B... était traitée depuis quelque temps par les sels d'or.

Examen du sang : pas de numération globulaire ; sur la lame de sang colorée, disparition complète des granulocytes.

Ponction sternale faite *in extremis* : substance fluide ; s'étalant et séchant mal.

Myélogramme ; disparition complète des granulocytes, des hématies nucléées, des mégacariocytes ; quelques globules rouges très déformés ; quelques lymphocytes et plasmocytes ; cellules histiocytaires.

OBSERVATION 4

Anémo-aleucie hémorragique à allure de purpura aigu.
(Publiée par MALLARMÉ).

M. D., 37 ans présente un purpura aigu et généralisé avec hémorragies buccales et nasales profuses ; grosse ané-

mie ; état toxi-infectieux ; température de 38°6 à 39°5 ; pas d'augmentation splénoganglionnaire ; pas de lésions ulcéro-nécrotiques buccales.

Antécédents : M. D... présente un purpura chronique récidivant ; il a été traité par le novarsénobenzol (?) 10 ans auparavant (intolérance) ; plus depuis ; pas de syphilis d'ailleurs.

Examen du sang : temps de saignement : plusieurs heures ; coagulation 40 minutes, caillot irrtractile, signe du lacet positif.

	G. R.	G. B.	Polyn.	Lympho- et Monocytes
28-2-36	1.440.000	800	43	57
11-3-36	1.090.000	300	11	89

Ponction sternale : 28-2-36. Moelle très pauvre en cellules ; numération impossible ; rares lymphocytes ; une hématie nucléée (normoblaste).

OBSERVATION 5

Syndrome agranulocytaire arsenical, à allure purpurique.
(Publiée par MALLARMÉ).

M^{me} D... est hospitalisée, malade depuis 8 jours ; purpura généralisé et fortes hémorragies buccale, nasale, viscérale ; hématomèse, hémoptysie, stomatite hémorragique sans angine ; congestion pulmonaire ; température 39°, grande fatigue mais pas de pâleur frappante ; foie, rate normaux.

Antécédents : pas d'hémogénie. La malade est traitée depuis quelque temps contre la diarrhée par le stovarsol.

Examen du sang : lacet + ; temps de saignement 15 ; coagulation 15'.

G. R.	1.840.000
G. B.	2.320
Plaquettes	26.000
Polyn	5
Lymphos	88
Monocytes	7

Evolution.: mortelle après tentative de splénectomie.

Ponction sternale : liquide assez fluide, s'étalant bien.

Myélogramme :

Polynucléaires neutrophiles	0,5
Polynucléaires éosinophiles	1
Basophiles	2
Métamyélocytes neutrophiles	0
Myélocytes neutrophiles	0
» éosinophiles	2
» leucoblastes	2,5
Proérythroblastes	
Erythroblastes basophiles	
Erythroblastes polychromatophiles	} 6
» orthochromatophiles	
Lymphocytes et moyens monocléaires	54
Monocytes et cellules réticulo-endothéliales	2
Plasmocytes et cellules d'irritation	27

Granulocytopenie presque totale. Anémie moindre. Prédominance de lymphocytes et plasmocytes (dans l'ensemble assez clairsemés dans l'étalement).

OBSERVATION 6

(publiée par CAROLI et MALLARMÉ)

M^{me} G..., 58 ans, présente depuis des années une diarrhée rebelle à toute thérapeutique. En décembre 1935, elle est

mise en traitement par le stovarsol prescrit pendant quatre semaines, suivant les règles classiques : 0 gr. 25 pendant quatre jours, puis repos de quatre jours, ce qui, en tout, représente 4 grammes de médicament. La diarrhée cesse, la malade se sent beaucoup mieux pendant un certain temps.

En août 1936, cependant, les troubles digestifs se manifestent de nouveau, une nouvelle série de stovarsol est entreprise pendant quinze jours. Vers la mi-septembre, l'état général commence à décliner : du purpura apparaît, auquel la malade ne prête tout d'abord pas attention, continuant à prendre ses comprimés. Le 20 septembre, brusquement, elle est prise de suffocation, crache du sang en abondance. Un médecin, mandé d'urgence, constate, en même temps que les hémoptysies, un purpura généralisé, un état général gravement touché, une température à 39°. Nous voyons la malade le 1^{er} octobre 1936, et pendant les quelques jours que dura l'évolution, l'état général alarmant ne fera que s'aggraver. La température reste à 39°, légèrement oscillante ; la malade est pâle, dyspnéique, elle saigne de partout : hémoptysie, épistaxis, gingivorragies, hématuries ; les muqueuses buccales sont œdématiées, par endroits, elles prennent un aspect scorbutique ; l'haleine est très fétide ; pourtant, on ne constate pas de lésion ulcéro-nécrotique de la bouche ni du pharynx.

La peau est couverte de purpura généralisé, pétéchial, ecchymotique. Le signe du lacet est positif. Les ganglions, la rate ne sont pas hypertrophiés. L'examen des urines montre l'intégrité rénale, azotémie à 0 gr. 50.

Le temps de saignement est au delà de quinze minutes, celui de la coagulation à quinze minutes.

La numération globulaire, le 2 octobre, donne :

Globules rouges	2.880.000
Hémoglobine.....	60 %
Globules blancs	2.320
Polynucléaires neutrophiles	5

polynucléaires éosinophiles	0
— basophiles	0
Lymphocytes	28
Leucocytes	7
Plaquettes	26.000

Malgré deux transfusions les 1^{er} et 3 octobre, les hémorragies persistent profuses. L'anémie, s'accroît : 1.840.000 globules rouges le 3 octobre. A cette date, *in extremis*, on tente une splénectomie : la malade meurt aussitôt.

Le myélogramme avait montré :

Absence complète d'éléments de la série granulocytaire.

Absence de mégacariocytes, quelques cellules souches.

Erythroblastes (normoblastes) assez nombreux.

Abondance de lymphocytes, plasmocytes et monocytes, aspect général d'une moelle aplasique, l'aplasie ne portant que sur les granulocytes.

Antécédents. — Par le médecin qui soignait M^{me} G... depuis deux ans, nous avons pu savoir que celle-ci en dehors de sa diarrhée était bien portante. En particulier, rien ne peut faire suspecter une tare hémorragique ancienne, même discrète.

L'observation est donc celle très rapide d'un syndrome sanguin grave, fait d'agranulocytose et de purpura hémorragique associés, consécutif à l'administration du stovarsol *per os*.

OBSERVATION 7

(publiée par ROHR)

Femme de 53 ans, est hospitalisée pour une angine ulcéro-nécrotique avec fièvre élevée à 40°, et ictère.

Aucune étiologie médicamenteuse ne peut-être mise en évidence.

La numération sanguine donne les chiffres suivants :

G. R.	3.900.000
G. B.	220.
Plaquettes : très nombreuses	

Formule :

Polynucléaires neutro	0
» éosinophiles	1
Lymphocytes	96
Monocytes	3

Le myélogramme donne les résultats suivants :

Moelle très pauvre en cellules ; numération impossible ; les seuls éléments rencontrés sont quelques plasmocytes et macrophages ; quelques rares hématies nucléées ; quelques cellules très altérées sont peut-être des myéloblastes ?

2° Formes avec hyperplasie médullaire

a) *Moelle myélocytaire*

OBSERVATION 8

(due à l'obligeance du Pr AUBERTIN et Robert LÉVY).

B..., âgée de 27 ans, cuisinière est hospitalisée le 28 avril 1936 pour une asthénie marquée et une angine. Les accidents ont débuté brutalement le dimanche 26.

Antécédents : angines fréquentes.

La malade est en cours de traitement anti-syphilitique et subit un traitement mixte arséno-bismuthique.

C'est après 4 injections de Quinby et 4 injections de Novar (elle a reçu en tout 2 gr. 15 de novar) que les accidents surviennent. Le 26 avril, apparition de frissons avec

asthénie et dysphagie ; le 28 à son entrée, la malade est prostrée, elle présente une angine ulcéro-nécrotique typique avec une phlyctène au niveau de la pommette gauche. Il n'y a pas d'ictère.

Les examens de sang donnent les chiffres suivants :

G. R.	4.400.000
G. B.	2.700
Plaquettes	225.000
Poly-neutros.	0
» éosinos	1
Lymphocytes	7
Moyens monos	10 %
Grands monos	70 %
Monocytes	4 %
Métamyélocytes	2 %
Promyélocytes	5 %
Myélocyte	1

Le temps de saignement est normal ; le temps de coagulation est de 30 minutes avec sédimentation spontanée.

Le myélogramme donne les chiffres suivants :

Poly-neutro	1
» éosinos	2
Cellule indifférenciée	1
Promyélocytes	10
Myélocytes neutrophiles	62
» éosinos	5
Métamyélocytes neutro	7
» éosinos	7
Plasmocytes	2 %
Erythroblastes	1 %
Hématies nucléées	2 %

L'évolution s'est fait progressivement vers la guérison. Le 4 mai les examens de sang donnent les chiffres suivants :

G. R.	3.690.000
G. B.	6.300
Poly-neutros.	49
» éosinos	10
» baso	1
Lymphocytes	2
Moyens monos	30
Grands monos	4
Myélo-neutro	1
Cellule de Turck	3

En résumé, agranulocytose pure post-arsenicale ;
moelle riche en myélocytes et métamyélocytes
neutrophyles ; guérison.

OBSERVATION 9

(publiée par ROHR)

Femme de 26 ans, est hospitalisée pour angine ulcéro-
nécrotique et gingivite.

Antécédents : Est traitée par le néosalvarsan ; a reçu
1 gr. 35.

Examen : Pas d'ictère.

La numération sanguine donne les résultats suivants :

G. R.	5.100.000
G. B.	1.500
Plaquettes	161.000

Formule :

Poly-neutro	0
» éosinophyles	2
Lymphocytes	31
Monocytes	67 %

Le *myélogramme* donne les résultats suivants. Moelle riche en éléments :

Promyélocytes et myélocytes non mûrs.....	31
Myélocytes	4
Métamyélocytes	4
Polynuclé en bâtonnets.....	14
» segmenté	2
» éosino	11
Monocytes	22
Lymphocytes	13
Erythroblastes	9

Nombreuses cellules réticulaires.

OBSERVATION 10

b) *Moëlle myeloblastique*

M. F... Ernest, 39 ans, travaillant dans une usine de caoutchouc depuis 13 ans, entre à l'hôpital Broca le 30 novembre 1936, pour un état fébrile gravé, avec purpura et anémie.

Le début de l'affection remonterait en apparence au début du mois de novembre. En réalité, dès septembre, le malade présentait un état de fatigue et d'asthénie croissante, ainsi qu'une pâleur des téguments, remarquée par la famille et mise sur le compte d'un état hépatique antérieur.

Néanmoins, jusqu'en novembre, ces symptômes n'ont jamais été suffisamment graves pour nécessiter l'arrêt du travail.

Dans la première semaine de novembre, s'installe une stomatite aiguë, avec tuméfaction hémorragique des gencives. En même temps, le malade est fiévreux, frissonnant. Un médecin consulté met d'abord cette gingivite sur le compte d'un mauvais état dentaire. Cependant, frappé par

la pâleur de son client, il lui conseille de s'aliter et de prendre sa température.

Malgré le repos, malgré un traitement local, cette stomatite persista, en même temps que la fièvre oscillait entre 37°8 et 38°8.

A un second examen, le médecin constate cette fois des taches purpuriques au niveau des membres inférieurs. Du 13 au 30 novembre, les symptômes, loin de s'amender, vont en s'aggravant, malgré les diverses médications anti-hémorragiques instituées.

La fièvre, par paliers successifs, s'est élevée et se maintient aux environs de 40°, en même temps l'anémie s'accroît et une asthénie intense obligeait le malade à garder le lit.

Le 30 novembre, le malade entre à l'hôpital.

Les antécédents du malade sont importants à préciser. Depuis 13 ans il, est dans l'industrie du caoutchouc et utilise le benzol comme solvant ; à ce titre, il respirait quotidiennement des vapeurs de benzène.

Depuis 6 mois, il aurait cependant été affecté à un autre service, mais il demeurait dans le même corps de bâtiment et, par ses visites, continuait quelque peu à respirer ces vapeurs toxiques.

En dehors de cette notion, les antécédents du malade n'ont rien de bien particulier.

Il est marié, mais n'a pas d'enfants ; il n'a jamais été sérieusement malade, mais a été opéré d'une hernie inguinale gauche, il y a 16 ans.

Examen. — A son entrée, on est frappé dès l'inspection par l'aspect profondément abattu, amaigri du malade et par sa pâleur.

Les téguments sont en effet d'une pâleur extrême ; mais leur teinte diffère quelque peu de celle de l'anémie de Biermer : la peau est mate, ivoirine, tendant vers le subictère, les ongles sont diaphanes, les muqueuses sont décolorées.

L'examen de la bouche permet de constater des lésions de stomatite grave, à allure pseudo-scorbutique. L'haleine est fétide, les gencives sont tuméfiées, fongueuses ; au toucher, elles sont douloureuses et saignent. Elles sont bordées au niveau de l'implantation de chaque dent par un liséré grisâtre, fétide de nécrose.

La face interne des joues est également congestive, mais ne présente pas d'ulcérations. Fait important, les amygdales, légèrement érythémateuses, ne sont pas nécrotiques, on ne trouve pas de fausses membranes.

Il existe également quelques ganglions sous-maxillaires douloureux à la palpation, mobiles, mais sans gros signes de périadénite.

Par ailleurs, on note un syndrome purpurique très marqué. Sur les membres inférieurs, on découvre un nombre considérable de pétéchies, les unes récentes, rouge vif, les autres déjà en voie d'atténuation et de coloration violacée. Elles ne s'effacent pas à la pression. Elles sont symétriques ; on en trouve également sur les membres supérieurs, à la face interne des bras et des avant-bras. Elles sont ici moins nombreuses, et alternent sur cette partie du corps avec des ecchymoses plus étendues. Sur l'abdomen enfin existent également quelques petites pétéchies. La rate est normale. Le foie est assez gros, peu douloureux, il dépasse de 2 travers de doigt le rebord inférieur des fausses côtes.

Il n'y a pas d'adénomégalias périphériques, quelques petits ganglions en grains de plomb sont perceptibles dans chaque pli inguinal, mais ils ne sont pas différents de ceux qu'on trouve chez tout individu normal.

Le cœur est rapide, on note un souffle anémique jugulaire. La tension artérielle est à 12-6. L'examen neurologique n'apprend rien de particulier, la sensibilité est conservée, les réflexes tendineux sont normaux. Fait important, la température est élevée et se maintient en plateau à 40°, avec quelques rémissions matinales.

Les selles sont blanchâtres, décolorées, et liquides. Les urines sont foncées, assez abondantes, il n'y a ni sucre, ni albumine, il existe quelques pigments et sels biliaires.

Un examen de sang pratiqué le 1^{er} décembre donne les résultats suivants :

Hématies.....	2.610.000
Hémoglobine.....	60 %
V. G.....	1,15
Leucocytes.....	2.700

Formule :

Polynucléaires neutrophiles.....	4
» éosinophiles.....	0
» basophiles.....	0
Petits lymphocytes.....	55
Moyens mononucléaires.....	16
Grands ».....	20
Monocytes.....	0

Le signe du lacet est positif.

Le temps de saignement est de 17 minutes.

Le temps de coagulation est de 9 minutes (procédé de la seringue).

La coagulation se fait suivant le type plasmatique, avec **irrétactilité du caillot**.

Le taux des hématoblastes est de 100.000 par mm³.

L'épreuve de la résistance globulaire est normale.

Le myélogramme donne des résultats suivants pratiqué à la même date.

Ponction sternale :

Cellules indifférenciées.....	63 %
Promyélocytes.....	3
Myélocytes neutrophiles.....	4
» éosinophiles.....	0,20

Métamyélocytes	0,20
Polynucléaires neutrophiles	1
» éosinophiles	0,60
Grands lymphocytes	8
Lymphocytes	6 1/2
Monocytes	4
Erythroblastes basophiles	1
Hématie nucléée	1
Plasmocytes	2
Cellule de Turk	1
Cellule en mitose	1

Une hémoculture pratiquée sur le bouillon ne pousse pas.
L'ensemencement de la gorge ne montre pas de bacilles diphtériques.

La réaction de B.-W. est négative.

Évolution. — Malgré une transfusion sanguine, malgré des injections intra-veineuses d'hépatrol, des injections intramusculaires de 2, puis de 4 ampoules par jour de pentonucléotide, d'extrait spléno-médullaire Choay, d'acide ascorbique, l'état continue à s'aggraver.

Le malade est de plus en plus prostré, adynamique, mais il reste lucide et présente même un certain degré d'euphorie.

Le teint devient franchement ictérique, les dents se déchaussent, la muqueuse gingivale s'est profondément nécrosée au niveau du collet de la 2^e incisive inférieure.

Le cou est proconsulaire, les ganglions s'accompagnent de périadénites, Ils sont douloureux et fixes.

Une otite aiguë vient encore aggraver la situation.

La température est en plateau à 40°.

De nouvelles hémocultures sont pratiquées sur divers milieux, elles restent toutes négatives.

Le 5 décembre, un examen de sang montre :

G. R.	2.180.000
Hémoglobine.....	40 %
V. G.	1
G. B.	1.500

Formule :

Polynucléaires neutrophiles	1
» éosinophiles	1
» basophiles	0

Lymphocytes :

Petits lymphocytes	48
Moyens mononucléaires	37
Grands »	9
Monocytes	4

Le 7 décembre, nouvel examen :

G. R.	1.420.000
Hémoglobine	40 %
G. B.	900

Formule :

Polynucléaires neutrophiles	1
» éosinophiles	0,5
» basophiles	0

Lymphocytes :

Petits lymphocytes	46,5
Moyens mononucléaires	31
Grands »	16
Mônocytes	5

Après injection d'adrénaline, on a :

G. R.	1.510.000
G. B.	1.500

Formule :

Polynucléaires neutrophiles	1
» éosinophiles	1
» basophiles	0

Lymphocytes :

Petits lymphocytes	35
Moyens mononucléaires	47
Grands mononucléaires	11
Monocytes	2

De nouvelles transfusions sont pratiquées, mais l'état continue à s'aggraver :

Le 9 décembre, nouvel examen de sang :

G. R.	1.950.000
Hémoglobine.....	40 %
G. B.	1.200
V. G.	1,5

Formule :

Polynucléaires neutrophiles.....	3
» éosinophiles	1
» basophiles.....	0

Lymphocytes :

Petits lymphocytes	52
Moyens mononucléaires	30
Grands »	12
Monocytes	2

Le 14 décembre, nouvel examen :

G. R.	1.190.000
Hémoglobine.....	40 %
G. B.	3.000
V. G.	1,68

Formules :

Polynucléaires neutrophiles	0,50
» éosinophiles	0
» basophiles.....	0
Petits lymphocytes	36,5
Moyens mononucléaires	36
Grands »	25
Monocytes	2

Le 15, le malade ayant conservé toute sa lucidité jusqu'à la dernière heure, meurt brusquement par syncôpe.

Examen anatomique. — Les poumons sont congestionnés à leur base, il n'y a pas d'épanchement pleural, on ne trouve pas de ganglions médiastinaux visibles.

Le cœur est d'apparence normale, les valvules sont indemnes de végétations, il n'y a pas de péricardite.

Le foie est volumineux, il pèse 2.000 grammes, à la coupe il est pâle, gras, mais il n'existe pas de zones de suffusions sanguines.

La rate est plutôt petite. Son poids est de 120 grammes, son aspect extérieur est normal, à la coupe elle apparaît également normale.

Les reins sont pâles, mais ne sont pas altérés ; les surrénales sont de dimensions normales. Il n'existe pas de zones de gangrène intestinale. Les plaques de Peyer ne sont pas modifiées.

La moelle sternale, la moelle de l'épiphyse inférieure du fémur, sont rougeâtres. La moelle diaphysaire fémorale par contre est restée adipeuse et ne présente aucune infiltration hémorragique.

Frottis. — Un frottis de moelle sternale pratiqué peu de temps après la mort confirme les données du myélogramme déjà signalées.

Il existe un très gros pourcentage (plus de 60 %) des cellules-souches. Les unes sont indifférenciées de taille souvent volumineuse, elles ont une forme souvent arrondie ou ovale, avec un cytoplasme très basophile et un noyau contenant deux à trois nucléoles assez nets. Un certain nombre d'entre elles ont un noyau déjà plus vieux sans nucléole, mais la chromatine est restée finement réticulée. Par contre le cytoplasme est toujours très basophile, sans aucune granulation.

Les promyélocytes, les myélocytes sont peu nombreux. Les quelques rares polynucléaires rencontrés sont très al-

térés, le cytoplasme, à peine visible a perdu ses granulations le noyau est pycnotique.

Les érythroblastes basophiles, les normoblastes sont peu nombreux.

Nous n'avons pas trouvé un seul mégacaryocyte sur la lame.

En outre, il existe un certain nombre de plasmocytes contenant parfois jusqu'à 2 noyaux, de très rares cellules de Turk, quelques cellules en mitoses.

Moelle diaphysaire du fémur. — Elle n'est aucunement modifiée et ne présente aucune réviviscence embryonnaire.

Examen histologique. Moelle sternale : confirme les données déjà connues.

Rate. — Elle apparaît profondément modifiée. Les corpuscules de Malpighi peu nombreux sont comme atrophiés. Par contre on note une transformation myéloïde extrêmement nette. Il existe une hyperplasie très accentuée des cordons de Billroth avec une infiltration cellulaire diffuse de toute la pulpe rouge. Les éléments sont constitués par des cellules jeunes, basophiles à noyau nucléolé par quelques myélocytes et globules rouges nucléés. Il existe en outre de nombreux lymphocytes, quelques macrophages, on ne trouve pas de mégacaryocytes.

Foie. — On ne note pas d'infiltrations cellulaires, des lobules ou des espaces de Kiernan. On note cependant une dégénérescence graisseuse très nette.

Reins. — Ils sont d'apparence normale et indemnes d'infiltrations hémorragiques.

Les faits peuvent être condensés en très peu de mots. Par contre, leur signification est délicate à saisir.

En bref, tout se résume en un fait : la constatation, au cours d'un état d'aleucie hémorragique (survenue chez un sujet ayant été exposé à l'action du benzol), d'une majorité de leucoblastes à la ponction sternale.

Date des examens Successifs

	1 ^{er} /12/36	5 /12/36	7 /12/36 avant adrénaline	7 /12/36 1 /4 heure après adrénaline	9 /12/36	12 /12/36	14 /12/36
Numération globulaire :.....							
Hématies :.....	2.610.000	2.180.000	1.420.000	1.510.000	1.350.000	1.260.000	1.190.000
Leucocytes :.....	2.700	1.500	900	1.500	1.200	1.200	3.000
Hémoglobine (%).....	60	40	40		40	40	40
Valeur globulaire :.....	1,15	1	1,40		1,50	1,58	1,60
Caractères des Hématies.....		mêmes modifications de forme				mêmes modifications de forme	
Aspect.....							
Eléments anormaux.....							
Formule leucocytaire.....							
Polynucléaires neutrophiles.....	4	1	1	1	3	0,50	0,50
Polynucléaires éosinophiles.....	0	1	0,5	1	1	0,50	0
Polynucléaires basophiles.....	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocytes :.....							
Petits Lymphocytes.....	55	48	46,5	35	52	39	365
Moyens Mononucléaires.....	16	37	31	47	30	32	36
Grands Mononucléaires.....	20	9	16	11	12	22	25
Monocytes.....	3	4	5	2	2	6	2
Cellules anormales :.....							
Hématies nucléées.....	2		0	0	0	0	0
Hématoblastes :.....							
Nombre.....	100.000		80.000			60.000	60.000
Aspect :.....							

OBSERVATION 11

(résumée : SABRAZES, SARIC, ELIE)

G. L..., âgée de 33 ans, est hospitalisée le 13 décembre 1933 pour fièvre élevée, stomatite, avec angine pseudo-membraneuse.

L'ensemencement, ayant permis de constater des bacilles diphtériques longs ; il est pratiqué une injection de 30 cm³ de sérum antidiphtérique.

D'autre part, la malade est une spécifique ancienne, et est actuellement en période de traitement (injection d'arsenic pentavalent, à raison d'une injection par semaine).

Examen : Pâleur. L'arrière-gorge est couverte de fausses-membranes.

Rate normale. Quelques ganglions cervicaux douloureux.

Examen du sang : leucopénie manifeste, le taux des hématies et des plaquettes paraît presque normal.

Formule :

Lymphocytes	45
Monocytes	10
Monocytes à noyau plurilobé	2
Leucocytes polynucléaires neutrophiles	69
Leucocytes éosinophiles	1
Cellule de Turk	3

Après une période d'amélioration transitoire, la température s'élève à nouveau.

Le 23 décembre, nouvel examen de sang :

G. R.	1.758.000
G. B.	2.480.000
Plaquettes	3.000

Formule :

Lymphocytes	52
Monocytes	12
Leucocytes, polynucléaires neutrophiles	36

La malade meurt quelques jours après.

Une ponction au trocart de la moelle sternale faite aussitôt après la mort, donne les résultats suivants.

L'agranulocytose est presque absolue (1 polynucléaire pour 500 éléments à peu près). Il existe quelques myélocytes de grande taille ; mais surtout de nombreux myéloblastes de toutes tailles, sans nucléoles (leucoblastes). En outre, quelques hémocytoblastes et cellules endothélioïdes. Nombreuses cellules plasmatiques à plusieurs noyaux.

Examen des organes :

Rate : C'est une rate lymphocytaire.

Pas de métaplasie myéloïde.

Foie : Pas de dégénérescence graisseuse, mais tendance à la pycnose des noyaux.

Ganglion inguinal : Une certaine réaction de réticulo-endothéliose.

Moelle costale : Agranulocytose presque complète ; on ne rencontre que des cellules lymphoïdes.

Moelle osseuse diaphysaire du tibia : Nombreuses vésicules graisseuses et îlots de cellules réticulo-endothéliales.

En résumé, agranulocytose, anémie aplastique, thrombopénie chez une syphilitique ancienne, à la suite d'un traitement arsénical, et au cours d'une diphtérie. Réaction myéloblastique et plasmatique de la moelle osseuse.

OBSERVATION 12

(DAMESHEK et INGALL)

Femme de 41 ans, entre pour dysphagie, céphalée, fièvre élevée.

Antécédents : Grippe en 1929. Hystérectomie pour salpingite.

Examen : Malade confuse, prostrée. Pas d'ulcérations de la gorge.

Examen de sang :

G. R.	2.050.000
G. B.	1.760
Polynucléaires neutrophiles	49
Lymphocytes	50
Monoocytes	1

¶ Quelques jours après, nouvel examen de sang.

G. R.	3.800.000
G. B.	850
Polynucléaires neutrophiles	7
Lymphocytes	93

Moelle osseuse après ponction sternale.

Absence complète de myélocytes et polynucléaires : mais nombreux myéloblastes (à cytoplasme basophile avec noyau nucléolé). Mégacariocytes et normoblastes en proportions normales.

OBSERVATION 13

(FITZ-HUGHES et KRUMBHAR).

Malade hospitalisée pour multiples ulcérations du rhinopharynx, avec fièvre élevée et subictère.

Peu de ganglions.

Rate normale.

Pas de pétéchies.

Examen du sang :

G. R.	4.800.000
G. B.	350
Plaquettes	265.000

Temps de coagulation normal.

Mort en quelques jours.

Moelle costale, prélevée 2 heures après la mort : absence complète de polynucléaires. Nombreux myélocytes jeunes, à noyau pâle, et à nombreuses granulations cytoplasmiques.

Formule :

Myélocytes et promyélocytes	20
Lymphocytes	10
Mononucléaires de taille variable avec noyau pâle et cytoplasme non granuleux (myéloblastes, mo- nocytes ou lymphoblastes)	20
Normoblastes et macroblastes	50

On note en outre quelques cellules gigantesques avec noyau nucléolé (cellules réticulo-endothéliales) ; un mégacariocyte typique.

La *moelle sternale* et *vertébrale* montre une image moins nette d'hyperplasie myéloïde.

3^o Formes avec moëlle normale

OBSERVATION 14

(DAVID WERNER)

Ouvrier de 16 ans, présentant une stomatite avec rhinite ulcéreuse, fétidité de l'haleine, et fièvre.

Grosse rate.

G. R.	1.900.000
Plaquettes	25.000
G. B.	4.400.000
Polynucléaires neutrophiles	7
Petits lymphocytes	59
Lymphocytes anormaux	23
Cellules de Rieder	11

Mort après 3 mois.

Moelle osseuse : riche en myéloblastes et en myélocytes : éosinophiles ; érythropoïèse normale.

4° Les « pseudo » aplasies médullaires.

Les leucoblastoses aleucémiques

OBSERVATION 15

(recueillie dans le service du D^r HALBRON)

M^{me} D... entre le 3 septembre 1937 (salle Sainte-Anne) pour gingivite avec dysphagie et fièvre.

Début il y a 3 semaines environ par dysphagie et gingivorrhagies. Quelques jours avant son entrée, apparaissent des ecchymoses et du purpura au niveau des membres inférieurs.

Examen : malade pâle, aspect pseudo-scorbutique des gencives.

La rate n'est pas palpable, mais elle est perceptible sur 3 travers de doigts. Il n'y a pas d'adénopathies inguinales ou axillaires.

Les examens de sang montrent :

G. R.	2.580.000
G. B.	1.000

Formule :

Polynucléaires neutrophiles	8
» éosinophiles	0,50
Métamyélocyte	1
Lymphocytes	44
Grands lymphocytes	14
Éléments granuleux atypiques (micro-myélo- blaste)	16 %
Monocytes	16 %
Cellules souches	0,50

Le temps de saignement dépasse 15 minutes ; le temps de coagulation est normal.

Le myélogramme donne les chiffres suivants :

Polyneutrophiles	11
Métamyélocytes	1
Promyélocytes	3
Myélocytes neutrophiles	10
Lymphocytes	5
Éléments granuleux atypiques (micromyélo- blastes) ?	14
Monocytes	7 %
Cellules souches	46
Plasmocytes	2

Il n'y a pas d'hématie nucléée, pas de mégacariocytes.

Dans les jours suivants apparaît une angine ulcéro-nécrotique. L'évolution se fait progressivement vers la mort, mais la rate n'est toujours pas palpable ; il n'y a pas d'adénopathies périphériques.

Le 9 septembre, la numération est la suivante :

G. R.	2.500.000
G. B.	1.200
Polynucléaires neutrophiles	14
Métamyélocytes	8
Cellules souches	55
Éléments granuleux atypiques	15
Lymphocytes	2
Cellule de Rieder	6

Le 18 septembre :

G. R.	1.600.000
G. B.	7.400

La malade meurt dans l'adynamie la plus extrême.

En résumé, leucoblastose aleucémique, avec grosse leucopénie et cellules souches inclassables au début, ayant fait poser le diagnostic d'agranulocytose. Le myélogramme montre de nombreuses cellules-souches et rectifie le diagnostic. Apparition d'une leucocytose terminale relative, avec nombreuses cellules souches.

CONCLUSIONS

Ainsi donc depuis la première description du schéma anatomo-clinique isolé par WIENER-SCHULTZ en 1922, un très grand nombre d'observations ont été rapportées sous le nom d'agranulocytose souvent sans critères anatomiques et histologiques précis.

Très certainement, avec diagnostic, ont été publiées des leucoses à formes aleucémiques, des anémies aplastiques, voire des angines à monocytes.

A l'heure actuelle, la ponction sternale devenue de pratique courante permet d'asseoir le diagnostic clinique sur des bases anatomiques plus sûres ; elle évite des erreurs presque grossières ; elle peut contribuer à éclairer la physio-pathologie de la moelle au cours de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires. Mais elle montre en même temps qu'une formule unique ne peut convenir à la totalité des faits observés. Le tableau clinique, l'état du sang périphérique ne permettent aucunement de prévoir le type de la réaction médullaire.

Le critère histologique de l'agranulocytose était pour SCHULTZ la disparition de tous les granulocytes de la moelle, sans atteinte de l'érythropoïèse et de la thrombopoïèse.

Or, très rapidement, on a pu rapporter des tableaux cliniques d'agranulocytose avec une moelle sensiblement normale (cas de DAVID) ; d'autre part, et en particulier dans les syndromes agranulocytaires toxiques, se rapprochant de l'aleucie hémorragique de FRANCK, la moelle par contraste avec le sang périphérique a pu donner des signes de réactivité anormale et désordonnée, portant surtout sur la série blanche.

Cette hyperplasie caractérisée par la présence d'un grand nombre de cellules jeunes dans la règle du type myéloblastique prend alors un aspect leucémoïde.

Ces réactions leucémoïdes purement médullaires posent deux problèmes : un problème de diagnostic, un problème de pronostic.

1° Il importe, en effet, de faire la distinction entre ces réactions leucémoïdes et les processus vrais de leucoses, à forme aleucémique. Les éléments de diagnostic peuvent être fournis par l'étude extrêmement minutieuse du myélogramme ; une grande richesse en éléments, une grande atypie cellulaire, une forte proportion d'éléments nucléolés, l'absence de formes intermédiaires entre le myéloblaste et le polynucléaire différencié (hiatus leucémique de NAEGELI) sont en faveur du diagnostic de leucose aiguë.

Au contraire, la présence en grand nombre d'éléments en voie de différenciation (promyélocytes, myélocytes neutrophiles et éosinophiles, métamyélocytes donnant à la lame un aspect bigarré témoignent d'un

effort de régénération médullaire normale, physiologique et font poser le diagnostic de réactions leucémoïdes.

Cependant, — et nous avons pu en présenter une observation personnelle — il est des cas limites. Le seul aspect du myélogramme ne suffit pas à trancher, il faut y adjoindre l'examen anatomique de tous les viscères.

2° Le pronostic tiré de l'examen du myélogramme est, par conséquent extrêmement difficile à préciser ; il est des réactions leucémoïdes qui sont le premier indice de la guérison ; dans d'autres cas, il s'agit de réactions médullaires avortées, ne retardant aucunement la mort ; l'existence de myélocytes et de métamyélocytes, un grand nombre d'éosinophiles surtout seront encore une fois, les seuls éléments de pronostic favorable.

3° Mais, à côté des services considérables rendus par la ponction sternale, il nous faut signaler quelques-unes de ces lacunes. La plasticité de la moelle osseuse est considérable, mais demeure souvent imprévisible ; ses réactions sont partielles, locales ; la moelle costale, la moelle fémorale épiphysaire et la moelle sternale peuvent différer grandement entre elles ; bien plus, au niveau du sternum, certaines plages peuvent témoigner d'une réaction hyperplasique, d'autres présenter un aspect aplasique.

Ces remarques nous font mieux comprendre cer-

taines réactions en apparence paradoxales de la moelle, et montrent ce qu'une formule unique, en matière de myélographie peut avoir d'incomplet.

4^o D'autre part, l'analyse attentive de quelques observations d'agranulocytose suivies à plus ou moins longue échéance de leucémies aiguës évidentes permet d'envisager l'affection en cause, tantôt comme des leucoses primitives à forme aleucémique camouflées pendant longtemps derrière des agranulocytoses, tantôt au contraire, comme des leucémies de réaction, succédant à une phase d'inhibition médullaire portant sur les granulocytes. Cette phase peut être suivie d'un état de prolifération de la moelle osseuse qui, par métaplasie cellulaire et dans des conditions X, par suite d'une prédisposition individuelle certaine peut donner lieu à ces formes cellulaires monstrueuses, ayant perdu leur potentiel de différenciation qui caractérise les myéloses aiguës.

5^o Ainsi donc, les agents chimiques ou physiques peuvent déterminer, suivant les individus :

1^o Tantôt une inhibition médullaire portant sur la série rouge (anémie aplastique), sur la thrombopoïèse (purpura hémorragique), sur les granulocytes (agranulocytose), mais le plus souvent portant sur ces trois lignées à la fois et réalisant des formes voisines de l'aleucie hémorragique de FRANCK.

2^o Tantôt une réaction du type leucémoïde, mais qui peut aller jusqu'à la leucémie aiguë.

6° Les agranulocytoses post-chimio-thérapiques ont le caractère des réactions d'intolérance ; comme ces dernières, elles sont imprévisibles, individuelles elles peuvent être déclenchées par des doses infimes du toxique en cause ; elles peuvent survenir dès les premiers contacts de l'organisme avec le réactogène (idiosyncrasie) ou subitement, la reprise d'un traitement (agranulocytose par sensibilisation) ; la possibilité de reproduire expérimentalement l'agranulocytose chez l'homme (obs. de ROHR), la brusquerie de son apparition ont rapproché cette affection du choc anaphylactique ; bien que ce terme nous paraisse impropre, il est incontestable que l'agranulocytose présente des analogies multiples avec les phénomènes de choc humoral, observés dans l'asthme ou l'urticaire par exemple,

La ponction sternale, en permettant donc d'étudier sur le vivant, malgré les quelques lacunes qu'elle présente, les réactions diverses de la moelle fait mieux connaître sa physio-pathologie et permet ainsi de lui appliquer les grandes lois de la biologie générale.

VU : *Le Doyen,* VU : *Le Président de Thèse,*

ROUSSY.

BESANÇON

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur,

L'Inspecteur de l'Académie,

G. RIMEY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, BARIÉTY et DESBUQUOIS. — Sur 2 cas d'angine néeroticque avec hypogranulocytose, anémie et purpura (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, N° 17, 21 mai 1931).
- AMEUILLE et BRAILLON. — Sept cas de syndromes agranulocytaires auriques (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 décembre 1932).
- ANDRIEU, JAULMIES et PASSA. — Syndrome agranulocyttaire à forme typhoïde d'emblée avec anémie et syndrome hémorragique (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 octobre 1933).
- ANSELMINO. — Die reaktiven Veränderungen des Knochenmarkes bei aseptischen Erkrankungen (*Virchow's Arch.*, 1926).
- ARNAULT. — Les accidents cutanés de l'agranulocytose (*Toulouse médical*, novembre 1935.)
- AUBERTIN, LÉVY. — L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires (*Arch. Mal. du cœur et sang*, 1928).
- AUBERTIN et LÉVY. — L'agranulocytose au-cours d'un traitement antisyphilitique (*Annales de Médecine*, 1930).
- BALTZER. — Beitrag zur Kenntniss der Agranulozytose (*Virchow's Arch.*, B. 262, 3, p. 1926).
- BALDRIGE et NEEDLE. — Sur l'agranulocytose (*Amer. Journ. of Med. Sci.*, 1932).
- BANTZ. — Leukämieartige Zustandsbilder unter dem Bilde extremer Leukopenie (*Medizinische Klin.*, 1923). Beitrag zur Frage der Agranulozytosis (*Münch med. Woch.*, p. 1200, 1925).
- BANTZ. — R. Leukämieartige Zustandsbilder mit dem Blutbefund einer extremen Leukopenie (*Med. Klin.*, 1667, 1923).
- BANTZ. — Beitrag zur Agranulozytose (*Münch. med. Woch.*, 1200, 1925).
- BENHAMOU, TERNINI et LOFRANI. — Agranulocytose post-stovar-

- solique (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, N° 25, 6 novembre 1933).
- BENHAMOU. — Sur l'agranulocytose (*Annales de Médecine*, 1930, N° 2).
- BIEKEL. — Ueber Beziehungen zwischen aplastischen, Anämie, akuter aleukämischer Lymphadenose und Agranulocytose (*Wiener med. Woch.*, N° 7, 1929).
- BOULIN, COSTE, UHRY et ANTONELLI. — Chrysothérapie et leucémie aiguë (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 avril 1936).
- BRAILLON (J.). — Agranulocytose et ictère grave au cours de l'aurothérapie (*Soc. Française d'hématologie* (5-2-34) in *Le sang*, N° 3, 1934).
- BRAILLON. — Les agranulocytoses post-auriques (*Thèse, Paris*, 1935).
- BICK. — Agranulocytoses associated with anal ulcers (*Journ. Am. med. Ass.*, II, 1929).
- CARNOT, BELAFONTAINE et VERAN. — Gomme ulcéreuse de la joue. Purpura hémorragique et syndrome agranulocytaire au cours du trait. arsenical. Éosinophilie de guérison (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15-6-31).
- CARNOT, LAVERGNE, MALLARMÉ. — A propos de la myélographie chez l'adulte (*Soc. de Biologie*, février 1936).
- CAROLI et MALLARMÉ. — Syndrome hémorragipare avec agranulocytose dans un cas de diarrhée chronique, traitée par un arsenical pentavalent (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8-2-1937).
- CATTANEO (L.). — Le reticoli endoteliosi, sperimentali (*Haematologica I Archivio*, XIII 1932).
- CHALIER, MARTIN, NAUSSAC. — Sur l'agranulocytose. 1^o et 2^o mémoire (*Le sang*, p. 962-993, 1932 ; p. 1155, 1933).
- CHALIER, PLANCHIN et BADINARD. — Un cas de syndrome agranulocytaire post-aurique (*Soc. Méd. Hôp.*, 6 juin 1936).
- CHEVALLIER (P.). — La maladie de W. Schmiltz (*Le sang*, 1929).
- CHEVALLIER (P.) et FLANDIN. — Un cas d'alencie hémorragique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 juin 1923).
- CLERC, DESCHAMPS, STIEFFEL. — Leucoblastomatose aiguë à formule aleucémique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, p. 299).
- COHEN. — Sur la classification de l'agranulocytose. La granulocytose plastique (*Le sang*, 1933).

- CUSTER. — Studies of the structure and function of bone marrow. (*Amer. Journ. méd. Scien.*, 1933).
- DAMESHEK et INJALL. — Agranulocytosis (*Amer. Journ. of Med. Scien.*, 1932 N° 181).
- DALOUS et FABRE. — Les lésions cutanées à l'agranulocytose (*Arch. mal. cœur, vaisseau et sang*, N° 11, novembre 1934).
- DAVID. — Zur Frage der Agranulazytose (*Méd. Klin.*, 21-33-1255, 1935).
- DEBRÉ, LAMY, SÉE. — La myélographie (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 déc. 1935).
- DELORE et BERGOMANO. — Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzolique (*Journ. Médical Lyon*, 20 avril 1928).
- DOMARUS. — Zur Lehre von der Agranulazitose (*Klin., Woch.*, 17-179-1929).
- DYKE et FRANK. — La moelle osseuse et le microbe (*The lancet*, 24 mai 1924).
- EDERLE et ESCLIE. — Agranulocytose et leucémie (*Folia haematologica*, an. 1934).
- FIESSINGER, MERKLEN et BROUET. — 2 cas d'aleucie hémorragique (*Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, Nos 3-5-2, 1934).
- FIESSINGER, DECOURT et LAUR. — Syndrome agranulocytaire post-radiologique (*Le sang*, 1931, p. 323).
- FITZ-HUGHES et KRUMBHAAR. — Myeloid cell. hyperplasia of bone marrow in agranulocytic angina (*Amer J. Med. Sciences*, janv. 1932).
- FITZ-HUGHES et COMROE. — Etudes de 18 cas d'agranulocytose (*The Amer. Journ. of Med. Scien.*, N° 4, 1933).
- FLANDIN (Ch.). — 1 cas d'agranulocytose (*Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris*, année 42, N° 30, 1926).
- FONTANA. — Leucémie et réactions leucémoïdes (*Archivio per le Scienze Mediche*, 1928).
- FRANK (E.). — Aleukia haemorrhagica (*Berl. klin. Woch.*, 37-41, 1925).
- Die haemorr. Diathesen. *Encykl. der klinischen Medizin.*
- Die Krankheiten des Blutes. Bd. 2, 1925.
- GAUTIER, SEIDMANN et BAUDOIN. — Aleucie hémorragique avec anémie grave au cours de la chrysothérapie (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3-7-1936).

- GLOOR. — *Münch. med. Wschr.*, 1930, p. 1906.
- GROEN, GELDERMANN. — Sur l'agranulocytose d'origine médicamenteuse (*Folia haematologica*, 430, 1935).
- GUGLIELMO (G. di). — Aplasie ed iperplasie del tessuto mieloide (*Bull. Soc. Méd. chir. de Pavia*, Fasc. 2, 1928).
- Patol. e clinica del L. H. R. haematologica, V 7, 1926 et V 9, 1928.
- GUGLIELMO (G. di). — Nuovi criteri di classificazione delle leucosi *Rassegna (Clinico-Scientifica)*, XI, 3, 1932).
- HIRSCH-CASAR. — Ueber Angina agranulocytica (*Münch. med. Woch.*, 74, 18-762, 1927).
- HOLTEN (C.), NIELSEN-TRANSBOL. — Amidopyrine et agranulocytose (*Ugeskrift for Læger*, 8-2 et 1^{er} -3 1934 (*Acta med. Scandinavica*, p. 45-59, 1934).
- ISRAEL (L.). — Etude clinique et expérimentale des hémopathies benzoliques et d'une aleucie vraie (absence de globules blancs dans le sang) benzo-staphylococcique (*Strasbourg médical*, 28-29-30, 1934).
- INTROZZI. — Précis d'hématologie (*Institut de Malarologie*, Rome, 1935).
- II. La biopsia del Midello osseo (*Le Limopatia de Ferrata*, 1935).
- JAFFE. — Bone marrow in agranulocytosis (*Arch. of Pathology*, novembre 1933).
- JAFFE. — Culture of human bone marrow (*Journ. Med. Scien. Ass.*, N° 2, 1936, p. 123).
- JOLLY. — Traité technique d'hématologie, Paris, 1925.
- JEDLICA (Wladimir). — Septicémies à formule sanguine anormale. A propos de 4 observations originales : agranulose septique post-ictérique, agranulocytose avec myéloblastose, réaction lymphatique de Türk (*Le Sang*, 2-4-10, 1928).
- KRYSKCK. — De l'autonomie du syndrome clinique de l'agranulocytose (*Col. Gaz. Lek.*, 20 août 1933).
- LAUBRY, GROUX, MARCHAL. — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques (*Nouveau Traité de Path. Interne.*, Doin, III, 2^e partie, 1933).
- LAUBRY, MARCHAL et DANY. — Un cas de leucémie aiguë à forme leucopénique et à évolution ondulante (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 3 novembre 1933).

LAURES et KENIG. — Un cas d'agranulocytose hémorragique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 mai 1932).

LAUTER. — Zur Frage der mit Agranulozitose einhergehenden von septischer Angina (*Med. Klin.*, 1324, 1924).

LEMIERRE, LAPORTE, BROCARD, FRAMUSON. — Pullulation streptococcique de la moelle osseuse dans 2 cas d'agranulocytose (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 juin 1935).

LIMOGÉ (R.). — A propos d'un syndrome agranulocytaire. Etude anatomique et histologique de l'agranulocytose. (Gilbert, Libr. 27 Quai Saint-Michel, Paris, 1933).

LOWETÉ (E.). — Agranulocytic angina (*Journal of Amer. Med. Ass.*, vol. 83-19, p. 1498, 1924).

LUNEAU, FOUZE. — La maladie de W. Schultz chez l'enfant (*Thèse, Paris*, 1935).

MAL Y MAGRO. — Forme spléno-adénique de la leucémie myéloïde aiguë. Difficulté de différencier le monocyte de certains leucoblastes atypiques (*S. franç. Hématologie*, 5 mars 1937).

MAL Y MAGRO. — Etudes sur le monocyte (*Le sang*, 1937).

MALLARMÉ. — Etude du myélogramme normal et pathologique (*Thèse, Paris*, 1937).

MARCHAL, MALLÉ, SOULIÉ et GRUFFER. — 2 cas d'aleucie hémorragique (*Soc. Hémato. Paris*, 518, 1935).

MAUGENEST. — Hyperleucocytose au cours de syndrome agranulocytaire. (*Thèse, Paris*, 1935).

MERKLEN et WOLFF. — Les leucopénies (*Le Sang*, 1934, p. 216).

MERKLEN, GÉRY, ISRAËL. — Etude clinique et anatomique d'un cas d'aleucie vraie, absence de globules blancs dans le sang. Discussion, diagnostic notamment sur le syndrome de Frank (*Press. Méd.*, N° 80, 6-10, 34).

MIKULOWSKI. — Déficience médullaire du type agranulocytose de Schultz avec transformations des leucémies (*Le Sang*, 1933, p. 732).

MILHIT et LAMY. — Les anémies préleucémiques (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 octobre 1935).

MILHIT et LAMY. — Leucose hémorragique suraiguë (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 octobre 1935).

MOORE-WIEDER. — Agranulocytic angina (*Journal of Amer. Med. Assoc.*, LXXXV, 512, 1925).

- NAEGELI (O.). — Diagnose und allgemeine Probleme bei Leukämien (*Münch. med. Woch.*, LXXX, 635-638, 20 avril 1933).
- PAROULEK (J.). — Septicémie agranulo-myéloblastique guérie par des transfusions répétées (*Arch. Mal. cœur, vaisseaux, sang*, 10-648, 1927).
- DE RENZI et GALLONE. — Syndrome agranulocytaire, hyperplasie médullaire et syndrome agranulocytaire pseudo-aplastique (*La clinica medica Italiana*, novembre 1935).
- ROCH et MOZER. — Lymphomatose médullaire aiguë aleucémique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 décembre 1926).
- ROCH. — Un cas d'agranulocytose récidivante (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, mai 1937).
- ROHR. — Blut- und Knochenmarksmorphologie der Agranulozytosen (*Folia haematologica*, p. 305, 1936).
- ROHR. — Die diagnostische Bedeutung der Sternalpunktion (*Helvetica Med. Arch.*, V. I, 1935).
- ROGER, WIDAL, TEISSIER. — Affections du sang et des organes hématopoïétiques (*Nouveau Traité Méd. Française*).
- SABRAZES, MICHELEAU, MANDILLON. — Myélose globale aplastique avec amonocytose. Anémie grave progressive avec leucopénie, thrombopénie, diminution du nombre des monocytes, modifications profondes de la moelle osseuse, sternale, prélevée *intra vitam* (*Arch. mal. du cœur, vaisseaux, sang*, octobre 1928).
- SCHAEFER. — Zur Differential diagnose der Agranulozytären Erkrankungen (*Virchow's Arch.*, CCLVIII, 1935, *Deutsches Arch. f. kl. Med.*, 151, 3-4, 191, 1926).
- SCHILLING. — Der Monozytin listischer Auffassung und seine Bedeutung im Krankheitsbilde (*Mem. Klin.*, XII, 563, 1926).
- SCHULTZ (Werner). — Gangränisierende Prozesse und Defekt des Granulozytensystems (*Deut. Med. Woch.*, 44, 1495, 1922).
- SCHULTZ et JACOBOWITZ. — Die Agranulozytose (*Med. Klin.*, 1925).
- SEGERDAHL (Elsa). — Un cas de leucopénie avec réaction myéloïde aiguë terminale (*Folia haematologica*, Band 52 p. 6877, 1933).
- SPENULER. — Zur Prognose der Agranulozytosis (*Wiener klin. Woch.*, 402, 1930).
- TZANK. — Immunité, intolérance, biophylaxie. Masson, Paris, 1932.

- TZANK. — La notion du terrain. Son importance doctrinale (*Presse médicale*, 24 février 1934).
- TZANK, DREYFUSS et JAIS. — Hémopathie post-benzolique et leucoblastose médullaire (*Le Sang*, N° 5, 1937, p. 55-56).
- TZANK et MONCHARMONT. — Les trois modalités pathogéniques de l'eczéma (*La Presse médicale*, 27 février 1937).
- VLADOV et SCHUKANOVA. — Sur la genèse de l'état fébrile chez les malades atteints de leucémie (*Le Sang*, 1935, p. 961).
- WEILL (P. E.). — La leucémie consécutive à l'emploi des corps radio-actifs (*Presse médicale*, 20 septembre 1925).
- WEILL, BOUSSER. — Les états hémorragiques post-auriques (*Le Sang*, 6^e année, N° 8, 1932).
- WEILL (P. E.). — Leucémie post-benzolique (*Bull. Médical*, 1932, p. 750).
- WEILL (P. E.) et ISCHAWALL. — Courte et violente réaction leucémoïde post-hémorragique (*Soc. Franç. Hématologie*, 6-5-1935).
- WILLI. — Ueber die und die Punktion der Megakariocyten und ihre Beziehungen zur thrombopenischen Purpura (*Folia haematologica*, 53, 1935).
- ZIKOWSKY — Zur frage der agranulozytose (*Wiener klin. Woch.*, 40, 44, 45, 1927, *ibid.*, 1928).

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE	I. — Introduction	1
CHAPITRE	II. — Historique	7
CHAPITRE	III. — Conditions d'apparition et étude clinique des agranulocytoses	11
CHAPITRE	IV. — Étiologie	36
CHAPITRE	V. — La moelle osseuse	41
CHAPITRE	VI. — Anatomie pathologique de l'agranulocytose (en dehors de la moelle osseuse)	73
CHAPITRE	VII. — Pronostic	77
CHAPITRE	VIII. — Diagnostic	81
CHAPITRE	IX. — Physio-pathologie	85
CHAPITRE	X. — La place nosologique de l'agranulocytose	98
CHAPITRE	XI. — Observations	102
CONCLUSION		129
BIBLIOGRAPHIE		135

Saint-Amand (Cher), France. — Imprimerie R. BussiÈRE. — 5-10-1937.

